

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE LYON

Année scolaire 1932-1933 — N° 349

Travail du Laboratoire de Physiologie de l'Ecole Vétérinaire de Lyon

Contribution à l'étude pharmacodynamique
d'un nouvel anesthésique local synthétique
du groupe des esters
aminobenzoïques d'aminoalcools

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 21 Juin 1933

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR VÉTÉRIINAIRE

PAR

Jacques PRAT

Né le 25 Novembre 1908, à MONTLUÇON (Allier)



LYON

BOSC Frères, M. & L. RIOU

IMPRIMEURS-ÉDITEURS

42, Quai Gailleton, 42

1933

Contribution à l'étude pharmacodynamique
d'un nouvel anesthésique local synthétique
du groupe
des esters aminobenzoïques d'aminoc alcools



Digitized by the Internet Archive
in 2026

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE LYON

Année scolaire 1932-1933 — N° 349

Travail du Laboratoire de Physiologie de l'Ecole Vétérinaire de Lyon

Contribution à l'étude pharmacodynamique
d'un nouvel anesthésique local synthétique
du groupe des esters
aminobenzoïques d'aminoalcools

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 21 Juin 1933

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

PAR

Jacques PRAT

Né le 25 Novembre 1908, à MONTLUÇON (Allier)



LYON

BOSC Frères, M. & L. RIOU

IMPRIMEURS-ÉDITEURS

42, Quai Gailleton, 42

1933

PERSONNEL ENSEIGNANT DE L'ÉCOLE VÉTÉRINAIRE DE LYON

Directeur..... M. V. BALL.
Directeur honoraire. M. F.-X. LESBRE.
Professeurs honoraires M. ALFRED FAURE, ancien Directeur.
 M. CADÉAC.

PROFESSEURS

Physique et chimie médicale, Pharmacie, Toxicologie..	MM. TAPERNOUX
Botanique médicale et fourragère, Zoologie médicale, Parasitologie et Maladies parasitaires.....	MAROTEL
Anatomie descriptive des animaux domestiques, Téra- tologie, Extérieur	TAGAND. JUNG BALL
Physiologie, Thérapeutique générale, Matière médicale	
Histologie et Embryologie, Anatomie pathologique.	
Pathologie médicale des Equidés et des Carnassiers, Clinique, Sémiologie et Propédeutique, Jurispru- dence vétérinaire	AUGER
Pathologie chirurgicale des Equidés et des Carnas- siers, Clinique, Anatomie chirurgicale, Médecine opératoire	DOUVILLE
Pathologie bovine, ovine, caprine, porcine et aviaire. Clinique, Médecine opératoire, Obstétrique.....	CUNY
Pathologie générale et Microbiologie, Maladies micro- biennes et police sanitaire, Clinique.....	BASSET LETARD
Hygiène et Agronomie, Zootechnie et Economie rurale.	
Industrie et contrôle des produits d'origine animale. Inspection des denrées alimentaires et des établis- sements classés soumis au contrôle vétérinaire...	X.

CHEFS DE TRAVAUX

MM. COLLET, JEAN-BLAIN, VUILLAUME.



EXAMINATEURS DE LA THÈSE

Président : M. le Dr ARLOING, Professeur à la Faculté de Médecine.
Chevalier de la Légion d'Honneur.

Assesseurs : M. JUNG, Professeur à l'Ecole Vétérinaire.
 M. AUGER, Professeur à l'Ecole Vétérinaire.

La Faculté de Médecine et l'Ecole Vétérinaire déclarent que les
 opinions émises dans les dissertations qui leur sont présentées doivent
 être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elles n'entendent
 leur donner ni approbation ni improbation.

A MA MÈRE ET A MON PÈRE

Faible témoignage de ma grande
reconnaissance et de ma profonde af-
fection.

A MA GRAND'MÈRE

A MA TANTE

A MA SŒUR

A TOUS LES MIENS

A TOUS CEUX QUI M'HONORENT DE LEUR AMITIÉ

A MES JUGES

MONSIEUR F. ARLOING

*Professeur de Bactériologie et de Médecine expérimentale
à la Faculté de Médecine de Lyon
Correspondant National de l'Académie de Médecine*

Nous le remercions du grand honneur qu'il nous fit en acceptant la présidence de notre jury.

MONSIEUR L. JUNG

*Professeur de Physiologie à l'Ecole Nationale Vétérinaire
de Lyon*

Nous le prions de trouver ici l'expression de notre vive reconnaissance pour son précieux enseignement et pour la bienveillance qu'il nous a toujours témoignée au cours des quatre années passées dans son laboratoire.

MONSIEUR L. AUGER

*Professeur de Pathologie médicale à l'Ecole Nationale
Vétérinaire de Lyon*

En témoignage de notre reconnaissance pour la bienveillance dont il a toujours fait preuve à notre égard.
Sincères remerciements.

Contribution à l'étude pharmacodynamique
d'un nouvel anesthésique local synthétique
du groupe
des esters aminobenzoïques d'aminosalcools

Avant-propos

Parvenu au terme de nos études vétérinaires, un problème délicat se pose à nous : le choix et la rédaction d'un sujet de thèse. Qu'il nous soit donc permis, en ces pages liminaires, d'exprimer notre embarras et d'exposer les raisons des difficultés devant lesquelles nous nous trouvons.

Sans doute, on peut penser que, parmi les innombrables questions qu'étudient les diverses branches de la biologie, certaines passionnantes, à la vérité, et présentant un plus vif attrait que d'autres, sont susceptibles de solliciter quelques recherches en leur faveur.

Mais le choix du sujet une fois arrêté — le nôtre est purement expérimental, — nous ne pouvons, écarter d'hier encore, avoir la prétention de produire un travail de quelque valeur scientifique — comme on pourrait peut-être concevoir une thèse de doctorat — rivalisant avec un ouvrage, fruit mûri par l'expérience. D'ailleurs, cette dernière considération mise à part, il est illusoire de songer à faire œuvre originale et vrai-

ment digne d'intérêt, les conditions de l'enseignement scolaire vétérinaire nous laissant trop peu de loisirs pour un tel travail.

D'autre part, l'expérimentation — comme d'une façon générale la recherche de la connaissance — est très difficile, et les quelques aperçus que nous avons pu avoir sur la biologie, au cours de nos années d'études, nous ont au moins permis de nous rendre compte de l'immense complexité des phénomènes de la vie.

Nos notions de physiologie et de pathologie générale nous ont rendu plus évident encore le mystère qui règne dans le domaine du monde vivant et la grande difficulté que l'Homme, dont la curiosité, comme le dit Ch. Nicolle, « n'a d'égale que son audace à la satisfaire », éprouve à vouloir le percer

C'est pourquoi il est permis de craindre que l'esprit humain, pourtant si avide d'arriver à la connaissance du Monde, ne soit jamais satisfait. D'ailleurs, à mesure que la science progresse dans les régions de l'inconnu, les limites de celui-ci s'éloignent, l'horizon se dérobe, et le chercheur conscient de sa faiblesse ne peut, comme Faust, que s'écrier : « Und sehe, dass wir nichts wissen können ! » Et si l'on ne peut déjà avoir une connaissance complète, précise, des phénomènes qui président à la vie des êtres organisés, comment espérer connaître l'Univers ?

Certes, la plupart sont d'accord avec Claude Bernard qui, après bien d'autres, a affirmé que « notre esprit est tellement borné, que nous ne pouvons connaître ni le commencement, ni la fin des choses, mais que nous pouvons saisir le milieu, c'est-à-dire ce qui nous entoure immédiatement ».

Mais la connaissance même de ces « intermédiaires » est déjà fort difficile à obtenir.

D'autre part, les notions acquises sur ces relations sont plus ou moins approximatives et les théories établies sont loin de représenter des vérités immuables.

L'étude des travaux récents concernant aussi bien les phénomènes propres aux êtres vivants que les autres, nous montre combien les explications données par l'Homme sont insuffisantes et par suite sujettes à des transformations. G. Le Bon n'a-t-il pas prétendu qu'il avait infirmé expérimentalement l'hypothèse fameuse de Lavoisier, admise par la science officielle : « Rien ne se perd, rien ne se crée » ? Dans un autre domaine, n'a-t-on pas vu, en ces dernières années, le professeur L. Vialleton réfuter scientifiquement les théories transformistes, si séduisantes, émises par Lamarck et devenues classiques ? Si donc la somme de nos connaissances scientifiques personnelles est bien faible, nous avons au moins entrevu la complexité des phénomènes que nous présente la Nature, les phénomènes vitaux, en particulier, et nous pouvons concevoir la difficulté extrême de leur étude, ce qui, dans une certaine mesure, rendra plus excusable, du moins nous osons le croire, notre insuffisance.

Si l'on examine de près les phénomènes qui nous entourent et qu'une observation journalière peut nous faire paraître simples, banaux, nous nous rendons mieux compte de leur complexité et nous comprenons combien les notions classiques que nous possédons sur eux sont insuffisantes pour notre esprit. Que savons-nous, en effet, de la nature intime de l'osmose, de la cristallisation, des actions catalytiques ?

Tous ces phénomènes appartiennent, disent certaines théories récentes, au cycle des énergies moléculaires et intraanatomiques, notions encore bien obscures ! Et là se borne à peu près l'explication que l'on peut en donner.

Que savons-nous de l'origine des réflexes, des instincts dont la vie fait usage ? Rien.

Les manifestations vitales et physiques ont-elles des causes distinctes ? Est-il possible de passer de lois de la matière brute à celles de la matière vivante ?

La fameuse conception d'Auguste Comte est bien toujours vraie : « L'esprit reconnaissant l'impossibilité d'obtenir des notions absolues, doit renoncer à rechercher l'origine et la destination de l'Univers et à connaître les causes intimes des phénomènes pour s'attacher uniquement à découvrir, par l'usage bien combiné du raisonnement et de l'observation, leurs lois effectives, c'est-à-dire leurs relations invariables de succession et de similitude, autrement dit l'esprit ne réduira toute explication qu'à des faits et à des rapports nécessaires entre eux ou lois », ce qui, à notre avis, est déjà fort difficile.

C'est pourquoi ces considérations ajoutant aux quelques connaissances que nous avons acquises et au raisonnement, nous font mieux sentir la faiblesse de l'Homme en face des phénomènes naturels ; la science, comme le fait remarquer Cl. Bernard, devrait avoir pour effet de diminuer de plus en plus l'orgueil de l'homme, en lui prouvant chaque jour que les causes premières, ainsi que la réalité objective des choses, lui seront à jamais cachées et qu'il ne peut connaître que des relations.

Et beaucoup pourraient méditer cette parole du grand physiologiste :

« L'esprit vraiment scientifique devrait nous rendre modestes et bienveillants. Nous savons tous bien peu de choses en réalité et nous sommes tous faillibles en face des difficultés immenses que nous offre l'investigation dans les phénomènes naturels. »

Introduction

Vieille comme le monde, antique comme les races,
La douleur frissonne à travers la chaîne zoologique.
D' DARTIGUES.

De tout temps, l'homme s'est préoccupé sinon de supprimer du moins d'atténuer la douleur, et cette crainte de la souffrance, cette obsession de la douleur est si naturelle à l'homme, que Spencer a pu dire qu' « en dépit d'exception apparente, les douleurs sont corrélatives d'actions qui nuisent à l'organisme tandis que les plaisirs sont corrélatifs d'actions qui contribuent au bien-être », c'est-à-dire révèlent l'adaptation de l'individu aux conditions extérieures.

Ce désir de posséder des moyens capables de supprimer cette douleur qui apparaît soit spontanément comme conséquence d'un état morbide quelconque, soit au cours d'interventions chirurgicales nécessitées par certains états pathologiques, a provoqué de la part des hommes de nombreuses recherches qui ont abouti à la découverte de substances anesthésiques dont l'emploi se répand de plus en plus.

L'anesthésie générale jouit d'une grande considération en médecine humaine, alors qu'en vétérinaire, il n'en est pas de même par suite de la plus grande diffi-

culté de sa production et des accidents multiples qui en résultent.

L'anesthésie locale ou régionale, plus facile à pratiquer, jouit d'une plus grande faveur et mérite d'être de plus en plus utilisée. Beaucoup de praticiens cependant, la négligent encore aujourd'hui, soit par simple négligence, soit parce que disciples de Descartes, ils refusent toute sensibilité consciente à nos frères inférieurs. Il nous semble pourtant que l'on doive être moins affirmatif à cet égard, car s'il nous est absolument impossible de pénétrer la conscience des animaux, il est tout au plus permis de déduire qu'ils ne possèdent pas les qualités psychiques suffisamment développées pour apprécier les sensations douloureuses au même degré que l'homme.

Tout démontre que la sensation douloureuse ne peut se produire que dans l'écorce cérébrale et la physiologie et la pathologie sont d'accord sur ce point.

Or, si en dehors de l'écorce, il n'existe pas de sensation douloureuse, en se basant sur l'observation des facultés psychiques des animaux appartenant aux différentes classes de vertébrés et en considérant le développement relatif des hémisphères cérébraux, on doit conclure que les animaux éprouvent des sensations douloureuses de moins en moins fortes à mesure qu'on les considère dans les degrés plus inférieurs de la hiérarchie, des mammifères aux poissons en passant par les oiseaux, les batraciens et les reptiles ; même chez les mammifères, l'observation des actes réactionnels consécutifs aux excitations fortes, partant susceptibles de provoquer la douleur, nous autorise à admettre que

l'intensité des sensations douloureuses diminue des carnivores aux herbivores et de ceux-ci aux rongeurs, etc...

La douleur est donc relativement proportionnelle au degré de développement des fonctions psychiques prises en général.

Et ne serait-il pas permis de penser qu'au sein d'une même espèce animale, de l'espèce humaine, par exemple, il existe dans l'appréciation de la sensation douloureuse des différences très sensibles provenant d'une différence de qualité psychique ?

Sans doute la question n'est pas encore élucidée de savoir si l'animal souffre réellement.

Certains lui attribuent une conscience pour ainsi dire humaine, inspirant à Michelet ces paroles : « L'animal, sombre mystère ! Monde immense de rêves et de douleurs muettes que des signes trop visibles expriment au défaut du langage. »

D'autres, au contraire, considérant les animaux comme des êtres dépourvus de mémoire, de véritables automates, leur refusent toute sensibilité consciente.

Pour notre part, nous admettons avec M. Jacques Chevalier, que les animaux possèdent une mémoire-habitude — l'observation en démontre assez l'existence — et n'ont conscience que d'un présent évanescent. La mémoire pure impliquant l'intelligence et permettant le progrès, seule dévolue à l'homme, complément de la précédente, conditionne son aptitude à souffrir.

Quoi qu'il en soit, quelque théorie que l'on adopte, on conçoit fort bien que l'utilisation de l'anesthésie locale, en vétérinaire, n'est pas à rejeter systématiquement.

ment. En supprimant les réactions de l'animal, que celles-ci soient produites sous l'influence de la douleur ou soient purement réflexes, elle permet au moins d'obtenir une meilleure contention, favorisant par là l'intervention à pratiquer et assurant plus de sécurité à l'opérateur lui-même.

Pour obtenir pratiquement cette anesthésie locale, on a employé après la cocaïne des substances chimiques aux propriétés analogues, mais dont on a cherché à diminuer la toxicité.

Nous nous sommes proposé, à l'instigation de notre maître, M. le Professeur Jung, auquel nous tenons à témoigner ici notre vive reconnaissance pour ses précieux conseils et sa grande bienveillance, d'étudier l'action toxique d'un nouvel anesthésique local, la larocaïne, produit synthétique créé par les laboratoires Hoffmann-La Roche.

Au cours de notre exposé qui comprend trois grandes parties, nous feront, dans la première partie, après un bref historique concernant l'anesthésie locale, l'étude de l'action toxique de la cocaïne qui est le type des anesthésiques locaux et, à ce titre, nous retiendra particulièrement ; dans une deuxième partie, nous examinerons l'action toxique des succédanés de la cocaïne (dérivés et produits de synthèse) qui lui furent substitués à cause de sa toxicité.

Ce tableau comparatif des phénomènes toxicologiques provoqués par ces divers produits nous permettra d'avoir une idée de leur toxicité relative, considération importante pour justifier le choix d'un nouvel anesthésique et son emploi dans la pratique courante de la chirurgie.

Enfin la troisième partie sera consacrée à l'étude de la larocaïne dont nous nous sommes surtout proposé de rechercher la toxicité chez le chien.

Après avoir rappelé sa constitution chimique, sa préparation, les travaux effectués à son sujet, concernant sa valeur anesthésique et sa toxicité, nous exposerons les résultats de nos observations.

Il eût été intéressant d'étendre l'expérimentation dans certaines directions, d'essayer de préciser quelques phénomènes apparus au cours des expériences, mais le manque de loisirs ne nous a pas permis de satisfaire notre désir.

Sans doute, la plus grande partie de notre exposé ne présentera-t-elle pas un caractère personnel très marqué, contraint que nous étions de rappeler des faits connus et devenus classiques pour la plupart, mais pour ce qui est de la partie expérimentale, nous nous sommes efforcé de provoquer les faits que nous relations, en évitant le plus possible les causes d'erreur, notant les phénomènes tels qu'ils nous étaient donnés.

Nous présentons donc nos observations pour ce qu'elles valent, priant notre jury de vouloir bien nous accorder toute son indulgence.

Puissent les quelques conclusions que l'on voudra tirer de notre modeste travail donner un peu de sécurité dans l'emploi de cet anesthésique.

Historique

L'anesthésie (de α , privatif, ἀσθησις, sensibilité) est la perte totale de la sensibilité consciente. Lorsqu'elle est réalisée, le système nerveux ne perçoit plus les excitations extérieures.

Nous distinguerons dès maintenant l'anesthésie générale de l'anesthésie localisée, qui seule nous intéresse ici et nous retiendra.

L'anesthésie localisée a pour but de rendre telle ou telle région du corps insensible, alors que les centres nerveux qui président à la conscience et par conséquent à la douleur, restent intacts.

Abolir la douleur, cet idéal recherché par les hommes, préoccupation constante des chirurgiens, fut le but des efforts tentés depuis toujours. Tantôt on a employé des manœuvres grossières pour frapper l'imagination du patient, tantôt une anesthésie provoquant la narcose.

Les Assyriens pratiquaient la compression du cou des enfants sur lesquels ils devaient faire l'opération de la circoncision.

Les Grecs, les Romains faisaient sur la région opératoire des frictions au moyen de plantes de la famille des Urticacées.

Les Chinois utilisaient, dit-on, des applications avec

la pierre de Memphis, du nom du lieu d'où celle-ci était extraite. Cette pierre, probablement du carbonate de chaux, était broyée dans du vinaigre, ce qui produisait un dégagement d'acide carbonique aux propriétés légèrement anesthésiques.

Au Moyen Age, on faisait usage de potions à base de médicaments narcotiques (opium, jusquiame, laitue, mandragore, ciguë), puis on s'adressa à la suggestion, à l'hypnotisme.

Vers la fin du ^{xviii}^e siècle, James Moore faisait la compression des nerfs, d'autres chirurgiens compri-
maient en outre les vaisseaux de la région à insensibiliser.

Quelques-uns de ces vieux principes ont été de nouveau remis en usage, au cours des siècles. C'est le cas, par exemple, de la bande d'Esmarch, tissu caoutchouté avec lequel on enserre un membre, empêchant ainsi la circulation, d'où anémie des tissus et insensibilité. C'est le cas encore de la technique de la compression des gros troncs nerveux, du sciatique chez l'homme, par exemple ; de l'élongation de la moelle, dans le tabès chez l'homme : le patient étant suspendu par la nuque et le menton, les cordons sensitifs étirés, ce qui a pour effet de diminuer leur conductibilité sensitive ; il en est enfin de même dans l'anesthésie par la méthode de Schleich, qui consiste à produire une distension du tissu conjonctif sous-cutané, au moyen d'injection d'une solution d'eau salée.

A côté de ces moyens mécaniques, l'usage de certains agents physiques employés par les anciens a également été remis en honneur.

Percival Pott (1771) utilisait des bains d'acide carbonique ; rarement l'insensibilité était complète, c'était une sensibilité émoussée plutôt qu'abolie. Arnott (1851) proposa l'emploi du froid et Velpeau pratiqua, à Paris, plusieurs petites opérations dans ces conditions.

Si l'on place le doigt dans un linge contenant un mélange réfrigérant de glace et de sel marin, on voit la peau qui pâlit, s'anémie et finalement devient insensible à la douleur ; la sensibilité tactile n'est cependant pas totalement abolie, le patient perçoit l'ébranlement mécanique, mais non la douleur, de sorte que l'incision des tissus ne fait ni couler de sang, ni ressentir de souffrance ; on cite à ce sujet les nombreuses amputations pratiquées sous l'influence du froid, par Larey, pendant la retraite de Russie.

On préconisa ensuite l'utilisation de l'éther, comme réfrigérant, pensant que la substance porterait sur les nerfs périphériques par imbibition, mais les résultats ne furent pas parfaits.

Ce moyen fut perfectionné par A. Richet, qui eut l'idée d'activer l'évaporation de l'éther à l'aide d'un insufflateur spécial. Depuis, la méthode a encore été modifiée.

A partir de 1854, d'autres substances furent substituées à l'éther ; ce furent le bromure d'éthyle, puis le chlorure d'éthyle (C^2H^5Cl) ou chloréthyle ou kélène, liquide incolore à odeur éthérée, pénétrante, à saveur aliacée et sucrée, bouillant à $+ 11^\circ$. Projeté sur la peau, il produit un froid intense, un abaissement thermique rapide ; tout au début, la peau rougit et parfois le pa-

tient perçoit une douleur assez vive, puis elle devient blanche et ridée, c'est le moment d'opérer. Dans le commerce, on livre cet anesthésique en ampoules de verre scellées et fermées par un capuchon métallique muni d'un orifice capillaire ; le liquide s'échappe en un jet sous l'influence de la chaleur de la main.

Le chlorure de méthyle (CH_3Cl) bouillant à -23° , liquide sous une forte pression ; projeté sur la peau, il produit un froid si intense que celle-ci peut être détruite. C'est pour éviter ces accidents que Bailly a proposé de pulvériser la substance réfrigérante sur des tampons d'ouate qui s'imprègnent facilement et de les approcher de la peau, réalisant ainsi la suppression de la sensibilité par réfrigération sans produire d'escarres, c'est là le stypage.

La thérapeutique s'est inspirée de ces moyens. Santelli (1884) a traité avec succès des cas de névralgie sciatique chez l'homme, par des pulvérisations de chlorure de méthyle.

Plus tard, de nombreux auteurs ont préconisé des mélanges variés de ces différentes substances volatiles et des moyens spéciaux pour prévenir les phlyctènes et la vésication de la peau au niveau des applications.

L'acide carbonique (CO_2) a été employé sous la forme gazeuse et Brown-Sequard a montré que si l'on fait arriver celui-ci dans l'arrière-bouche pendant quelques minutes, on produit une anesthésie complète du larynx voire même une anesthésie générale.

L'acide carbonique solidifié (neige carbonique), obtenu par la décompression brusque du gaz CO_2 , maintenu à une tension élevée dans des récipients à parois résistantes, fut également utilisé.

Enfin, sous forme de solution, eau de Seltz, limonades, on sait qu'on obtient des effets analgésiques.

A côté du froid, et même à l'opposé de celui-ci, on a mis à profit l'action sédative de la chaleur sous forme d'air chaud, de bains chauds, etc...

L'électricité galvanique a été préconisée comme moyen de produire l'anesthésie locale. Notons à ce propos que, au début même de ce siècle, L. Régnier et G. Didsbury avaient essayé d'obtenir l'anesthésie locale en chirurgie dentaire, à l'aide de courants de haute fréquence et de haute intensité, au moyen de l'appareil de d'Arsonval ; ils ont constaté que les incisives et les canines étaient les plus faciles à anesthésier et, d'autre part, que les dents atteintes de périostite donnaient des résultats variables.

Mais l'anesthésie locale n'est devenue réellement pratique qu'avec l'utilisation de certaines substances qui ont la propriété de stupéfier localement la sensibilité en agissant sur les dernières ramifications des nerfs, par exemple, la cocaïne.

En 1869, déjà, Fauvel utilisa cette propriété de la cocaïne dans les affections douloureuses du larynx et Saglia (1877) pour celles du pharynx.

Laborde et Coupard (1881), Gougenheim (1882) constatent cette action anesthésique. Mais l'anesthésie cocaïnique est restée d'une application exceptionnelle jusqu'en 1884, époque où Koller montra que si l'on met une solution de cocaïne au contact de la conjonctive, la cornée devient insensible et que l'on peut pratiquer sur celle-ci et sur l'iris des opérations non douloureuses. Ces effets furent confirmés par V. Reuss, A. Trousseau, Panas, Terrier, etc.

Depuis, l'anesthésie par la cocaïne s'est considérablement étendue avec la pratique des injections dermiques, sous-cutanées, péri-nerveuses, épidurales, sous-arachnoïdiennes. Mais on lui préfère aujourd'hui des dérivés ou des substances analogues moins toxiques.

De la cocaïne - Etude toxicologique

Dans le cadre restreint de cette thèse, nous ne pouvons exposer en détail, comme il conviendrait, l'action physiologique de cet anesthésique local ; nous nous bornerons donc à indiquer assez sommairement, d'ailleurs, les recherches effectuées au sujet de sa toxicité.

La cocaïne, principe actif des feuilles de la Coca (*Erythroxylon Coca*), arbuste de la famille des Linacées, croissant en Amérique du Sud (Pérou-Bolivie), fut introduite en Espagne, à Séville, en 1569, par Monardes; décrite en 1749, par De Jussieu, et nommée par Lamarck.

D'après Nitzberg, la Coca du Pérou est la plus riche en cocaïne utile, les feuilles de coca contenant en outre de la cocaïne, d'autres alcaloïdes homologues.

L'introduction de la coca en Europe a pour origine l'habitude contractée depuis un temps immémorial par les indigènes du Pérou et de la Bolivie, de la Nouvelle-Grenade, de mâcher les feuilles de cet arbuste avec de la chaux ou avec des cendres alcalines de certaines plantes (*Llipta*) comme excitant et réconfortant pour supprimer les sensations de fatigue qui accompagnent les longues marches et les dépenses de forces considérables, pour atténuer le mal des hauteurs, le

terrible « soroché », pour faire disparaître ou rendre supportable les sensations de faim et de soif.

On a dit que la coca était un aliment d'épargne typique, en réalité c'est seulement un excitant ; à la longue, il devient un agent d'épuisement dont l'usage continué conduit à la maigreur excessive, au marasme et à la ruine physiologique.

Les chiqueurs de coca avaient incidemment constaté l'action anesthésique de cette substance sur la muqueuse buccale, après une impression de chaleur et d'engourdissement de la langue et du pharynx; enfin, après se manifeste une stimulation générale.

Ce qui a déterminé l'introduction de la cocaïne en médecine, c'est la propriété anesthésique.

La découverte de l'alcaloïde extrait des feuilles, permit un emploi plus rationnel.

CONSTITUTION CHIMIQUE.

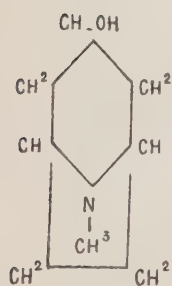
Entrevu pour la première fois, en 1853, par Wachenroder et Johnson, l'alcaloïde fut découvert trois fois à quelques années d'intervalles, suivant Knapp.

Il aurait été préparé pour la première fois en 1855 sous le nom d'Erytroxyline par Gaedeke, obtenu une deuxième fois en 1857 par Samuel B. Percy, de New-York. Mais c'est Niemann, élève de Wöhler, qui le fit connaître, le nomma en 1859.

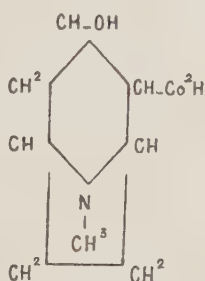
Un chimiste français, Duquesnel, fit l'étude des principes contenus dans les feuilles de coca et trouva : 1° la cocaïne cristallisée vraie, qui se présente sous forme de prismes incolores, inodores, à saveur amère, à réaction fortement alcaline, peu soluble dans l'eau, soluble dans l'alcool et mieux encore dans l'éther et

le chloroforme ; la cocaïne pure fond à 98° , est lévogyre ; 2° la pseudococaïne cristallisable, incolore, neutre au tournesol ; 3° un alcaloïde sirupeux, non cristallisable, d'une couleur jaunâtre.

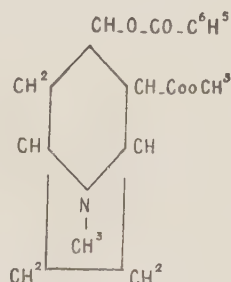
Au point de vue chimique, la cocaïne vraie, le principal des alcaloïdes retirés des feuilles de coca, peut être considéré comme un éther de l'ecgonine ; celle-ci étant un dérivé carboxylé de la tropine.



Tropine



Ecgonine



Cocaïne

Si l'on éthérifie le $\text{— CO}^2\text{H}$ par l'alcool méthylique et — CH — OH par l'acide benzoïque $\text{C}^6\text{H}^5\text{CO}^2\text{H}$, on a la cocaïne : éther méthylique de l'acide benzoylecgonine.

Par fixation d'eau la cocaïne se scinde, se saponifie en alcool méthylique et benzoylecgonine. Celle-ci, par nouvelle fixation d'eau, donne de l'acide benzoïque et de l'ecgonine, de telle sorte que par fixation de deux molécules d'eau, la cocaïne se sépare en trois molécules : alcool méthylique, acide benzoïque, ecgonine. Constitution qui a été vérifiée par voie synthétique, grâce aux travaux de Lossen, Liebermann, Giesel, Merck, Einhorn.

L'étude des divers tronçons de la molécule, ecgonine, tropine, et des divers éthers de l'ecgonine, a montré que le pouvoir anesthésique local était surtout dû à la fonction amino-alcool. Il est nécessaire dans la cocaïne que ce soit un acide aromatique qui éthérifie la fonction alcool, la substitution d'un acide gras à un acide aromatique entraîne la disparition complète de la propriété anesthésique.

La cocaïne vraie, forme avec les acides des sels neutres très solubles dans l'eau (chlorhydrate, bromhydrate).

Le chlorhydrate de cocaïne (cocaïne gauche ou chlorhydrate de méthylbenzoylecgonine) est une poudre blanche, amorphe, bien que constituée de fines aiguilles incolores, transparentes, très solubles dans l'eau (1 gr. de cocaïne se dissout dans 0 gr. 50 d'eau à $+150^{\circ}$), un peu dans l'alcool.

Nous ne décrirons pas le mode d'extraction de la cocaïne, rappelons seulement qu'il en existe deux : l'un, le procédé Bignon, consiste à traiter la poudre de coca par un alcali qui déplace et libère l'alcaloïde, dès lors facile à dissoudre ; l'autre, le procédé Duquesnel, repose sur la solubilité à l'état d'alcaloïde, dans l'alcool, et à l'état de sels, dans l'eau, l'alcool ; on sépare ensuite l'alcool par distillation.

La cocaïne insoluble dans l'eau donne des sels solubles. Le chlorhydrate de cocaïne ($C^{17}H^{21}AzO^4$, HCl) cristallise à l'état anhydre, fond à $201^{\circ}5$ — soluble dans l'eau (1 partie de chlorhyd. de coc. soluble dans 0,75 d'eau froide) — lévogyre.

PROPRIÉTÉS PHYSIOLOGIQUES.

La cocaïne, en solution et à faible dose, mise au contact des tissus vivants, provoque une excitation de la vitalité de ces tissus, elle exalte leurs propriétés physiologiques.

A dose plus élevée, elle ralentit leur fonctionnement et diminue leur excitabilité.

Enfin, à dose très forte, elle inhibe les manifestations vitales, plongeant les éléments vivants en état de mort apparente, d'anesthésie.

La cocaïne exerce son action sur tous les protoplasma, aussi bien végétaux qu'animaux, mais l'intensité de l'action dépend de la nature des éléments vivants et de la dose employée. C'est ainsi que le protoplasma nerveux et notamment le protoplasme des terminaisons périphériques des nerfs sensitifs est plus sensible à l'action de cet alcaloïde.

La cocaïne présente une absorption rapide, mais une élimination également rapide, on la retrouve dans l'urine.

Elle exerce sur l'organisme animal, à la fois une action générale et une action locale.

Lorsqu'on injecte une solution de cocaïne par voie hypodermique et à dose suffisamment élevée, on observe après absorption et dissémination dans l'organisme par l'intermédiaire de la circulation, des modifications fonctionnelles d'intensité variable, suivant la quantité de substance qui a été introduite.

On peut également étudier cette action de la cocaïne sur l'organisme en faisant pénétrer le produit par voie sanguine directement, par injection intraveineuse,

par exemple ; l'action est ainsi plus rapidement obtenue.

Chez le chien, d'après Ch. Richet, l'injection intraveineuse d'une dose de 20 milligr. est mortelle ; la dose physiologique moyenne donnée par cet auteur étant de 2 milligr. par kilogramme.

Par voie sous-cutanée, les effets obtenus sont plus lents à se produire et plus irréguliers, tout dépend de l'absorption. Ch. Richet fixe la dose mortelle entre 20 et 40 milligrammes.

Par voie gastrique, la dose est plus élevée.

La sensibilité à l'action de la cocaïne varie avec l'espèce animale, la température centrale, le développement du système nerveux. La cocaïne est plus active chez les animaux dont le sang est plus chaud et le système nerveux plus développé. L'homme est plus sensible que le chien, le chien plus que les rongeurs.

Le chien qui a reçu une dose suffisamment forte de cocaïne par voie sous-cutanée ou intraveineuse, présente une grande agitation avec un état d'analgésie très marqué à la périphérie, enfin de la vaso-constriction. On note, au cours de la période pendant laquelle l'animal est sous l'influence de l'alkaloïde, des modifications des grandes fonctions (respiration, circulation, thermogénèse, digestion, etc...).

S'il se trouve attaché, l'animal piétine sur place, semble inquiet ; libre, il présente une impulsion motrice irrésistible, fait des mouvements violents et continuels ; durant des heures, il marche précipitamment en tous sens avec des mouvements de tête effarés, tantôt tournant dans un mouvement de manège, tantôt courant droit devant lui.

L'intelligence n'est pas abolie, l'animal répond à l'appel, aux caresses.

Si la dose est plus élevée, si l'absorption est plus rapide, on note des accès convulsifs, des contractions toniques, cloniques (inexistant chez les animaux à sang froid), des spasmes. Le chien a l'aspect d'un sujet sous l'influence de l'intoxication par la strychnine.

Pendant cette phase d'excitation, on peut observer un certain degré d'anesthésie généralisée (cet état est plus prononcé chez le lapin — avec prédominance aux extrémités des pattes —, le cobaye, la grenouille, surtout).

« Le tégument de l'animal, dit Dastre, est comme une enveloppe inerte, qui établit une barrière entre lui et les objets qui l'entourent. »

Cette action analgésiante ne se produit qu'avec des doses presque toxiques et l'anesthésie complète n'apparaît véritablement qu'à la dernière phase de l'intoxication cocaïnique.

La vaso-constriction enregistrée se traduit par une pâleur des muqueuses, le sujet a les oreilles et les extrémités froides. En outre de ces effets principaux, on constate des modifications des grandes fonctions.

Dès l'introduction du médicament dans le torrent circulatoire, le cœur subit un ralentissement de peu de durée, en même temps que la pression artérielle diminue légèrement, puis, peu après, le cœur s'accélère, la pression s'élève par suite de la vaso-constriction générale. On note la disparition du dicrotisme et des oscillation dans la partie descendante de la courbe

de chaque pulsation, le pouls est accéléré et intermittent.

Lorsque la dose est faible, l'hypotension artérielle est plus durable (Von Anrep, Vulpian), plus facile à mettre en évidence. Les contractions cardiaques ne sont pas ralenties, elles sont irrégulières, intermittentes.

Chez la grenouille, la force et la fréquence des systoles, sont augmentées.

La cocaïne présente un certain degré de toxicité, aussi beaucoup de chirurgiens, de dentistes ont dû renoncer à son emploi.

En vétérinaire on signale la grande sensibilité du chien et du chat à cet alcaloïde.

Reclus (1893) relate des cas de mort, chez l'homme, avec des doses variant entre 0 gr. 37 et 1 gr. 32; il abaisse ses doses à 0 gr. 50 puis 0 gr. 10.

Berger rapporte un cas de mort avec 0 gr. 22.

Schwartz signale des troubles cependant avec 0,10, et Régnier chez un cardiopathe (insuffisance mitrale) avec 0,01.

En ingestion, Laborde conseille chez l'homme, de ne pas dépasser 0 gr. 50.

Choupe (*C. R. Soc. Biol.*, 1887) cite le cas d'un sujet qui, ayant reçu une dose de 0 gr. 20, ne présentait que quelques nausées et de l'angoisse précordiale. Il fait ressortir l'importance des susceptibilités individuelles. L'auteur s'est proposé de rechercher à quoi tenaient ces susceptibilités.

Jameson (*Journ. of the Roy. Medic. Corps*, 1910) rapporte un cas de mort à la suite d'une injection de

solution de cocaïne à 10 % dans l'urètre pour pratiquer une dilatation de ce canal. Le malade pâlit, présenta quelques mouvements convulsifs, ses pupilles se dilatèrent, le pouls devint imperceptible et la mort survint, malgré tous les moyens mis en œuvre pour le rappeler à la vie.

SYMPTOMATOLOGIE DE L'INTOXICATION.

L'intoxication cocaïnique se manifeste par un ensemble de symptômes qui se répartit en deux phases : une phase d'excitation et une phase de collapsus.

Une phase d'excitation caractérisée par des troubles intellectuels, du délire, des hallucinations, de l'anémie par vaso-constriction cérébrale avec excitation (ivresse, hilarité, altération des sens, etc.), une pâleur marquée à la périphérie par suite de l'excitation du centre vaso-constricteur bulbaire. Enfin on observe des tremblements convulsifs, véritables crises tétaniformes avec opisthotonos entrecoupées par des intervalles de calme relatif. Les crises reprennent spontanément en dehors de l'action d'excitation extérieure, mais par des modifications centrales dues à l'action du tonique sur les centres nerveux.

Certains pensent que c'est la moelle qui est atteinte. Danini incrimine les centres encéphaliques. Richet et Feinberg également pensent à l'écorce cérébrale. Tumass place l'origine dans la zone bulbo-protubérancielle.

Chez les animaux à sang froid, on n'observe pas de convulsions. Mais on a montré que si on élevait leur température vers 32° on déterminait la phase d'excitation.

Chez l'homme, on a pu mettre en évidence des phénomènes subjectifs : sensation de cuisson au pharynx, gêne de la déglutition, nausées, vertiges, perte de connaissance, dilatation des pupilles, modifications respiratoires par action de l'alcaloïde sur le bulbe.

La mort survient par tétanisation du diaphragme lorsqu'on a injecté une dose forte.

Dans la phase de collapsus qui fait suite à la précédente, le sujet présente du vertige, de l'angoisse précardiale, de la syncope.

Ces troubles peuvent persister plusieurs jours, voire plusieurs mois, comme Hallopeau en a signalé des cas. Le malade présente de l'insomnie, des cardialgies, de l'anorexie, des céphalalgies, un engourdissement des membres, des vertiges, de la prostration et parfois de l'excitation.

Les réflexes sont exagérés, il y a de la maladresse musculaire ; on a signalé des mictions abondantes, une polyurie durant parfois deux à trois semaines.

Tous ces troubles apparaissent à la suite de l'administration de cocaïne, souvent aux doses normales (injections ou applications faites à la tête : gencives, oreilles, etc. ; applications sur les séreuses, muqueuses, etc.). Un quart d'heure, une demi-heure après, on voit apparaître des mouvements convulsifs de la face et des membres, des contractions des mâchoires et la mort, ou bien le retour à l'état normal.

A. Richaud et F. Mercier (*C. R. Soc. Biol.*, LXXXIX, p. 74, 1923), qui se sont occupés de la toxicité de la cocaïne, ont constaté que chez le chien, l'injection intraveineuse produisait une vive agitation et que si

l'on augmentait progressivement les doses, les phénomènes convulsifs apparaissaient, qu'enfin la mort survenait si l'on augmentait encore la dose. Ils ont précisé que par voie veineuse, il fallait injecter 0 gr. 008 par kilogr. pour voir apparaître les convulsions, c'est là la dose convulsivante minima ; la dose mortelle oscille au voisinage de 0 gr. 012 par kilogr.

Grasset (*C. R. Acad. Sc.*, 1885, t. 100, p. 364), étudiant l'action physiologique de la cocaïne chez le singe, a bien décrit les symptômes que présentait cet animal sous l'influence d'une dose de 0 gr. 06 de chlorhydrate de cocaïne en solution au 1/50 en injection hypodermique (animal pesant 2 kgr. 300).

Après 6 minutes, éclate la crise convulsive avec des cris, puis le sujet reste affaissé avec de la faiblesse du train postérieur et du bras gauche, mordillant tout ce qui est à sa portée.

A la même dose, deux jours après, l'auteur observe les mêmes phénomènes, 8 minutes après l'injection.

Avec 0 gr. 04, mêmes résultats, mais crise moins prolongée.

Avec 0 gr. 02, pas d'attaque, dit l'auteur.

Un deuxième singe, du poids de 4 kgr. 300, reçut 0 gr. 06 en injection sous-cutanée, il ne présenta pas de convulsions ; 27 minutes après on lui injecta 0 gr. 04 sans provoquer le moindre trouble ; enfin deux jours après, une dose de 0 gr. 12 d'emblée donne après 13 minutes une violente crise convulsive, le sujet manifeste de la frayeur.

Quinze jours après, on renouvelle la même dose et on déclanche les mêmes symptômes au bout de 8 mi-

nutes. L'auteur ayant effectué d'autres expériences avec des doses de 0 gr. 02, 0 gr. 03, 0 gr. 04, 0 gr. 06, n'obtint pas de convulsions.

Il a pu constater que le chloral administré par le rectum supprimait les crises convulsives en même temps qu'il combattait l'élévation de la température.

Des expériences réalisées par Grasset, il résulte que l'action thermique de la cocaïne ne paraît pas être la même chez le singe et chez le chien.

Chez le singe, malgré les convulsions, il n'y a pas d'élévation marquée et parfois abaissement ; chez le chien, hyperthermie sans convulsions.

L'antipyrine ne semblerait pas être antagoniste de la cocaïne au point de vue thermique.

On sait depuis les expériences de Langlois et Richet, que la cocaïne élève la température avant de provoquer des convulsions ; d'autre part, cette élévation thermique est une cause adjuvante des convulsions. Les convulsions à leur tour élèvent la température encore, ce qui rend ces mêmes convulsions de plus en plus violentes. Il y a là comme un cercle vicieux qu'il faut briser si l'on veut sauver le sujet de la mort, et le seul moyen c'est de le refroidir, car dès que l'hyperthermie dépasse 43°, la cocaïne amène bientôt l'arrêt du cœur et de la respiration. « La réfrigération semble donc être une méthode générale apte à diminuer les effets des substances toxiques convulsivantes. »

Carl Fischer (*Monatsh. f. Tierh.*, 1903, p. 145) trouve chez les espèces animales des différences considérables au point de vue de leur sensibilité à l'égard de la cocaïne.

C'est ainsi que chez le chien la dose toxique est de 0 gr. 01 par kilo, et la dose mortelle, 0 gr. 35, en injection hypodermique.

Les animaux à sang froid, d'après Von Anrep, seraient plus sensibles que les animaux à sang chaud ; or l'auteur a montré que le cheval et le bœuf sont cinquante fois plus sensibles que la grenouille. Cette susceptibilité individuelle des animaux augmenterait avec leur grosseur.

Les petites doses produisent l'excitation des centres nerveux sensitifs et moteurs et des centres cérébraux.

Les doses moyennes augmentent les réflexes, la respiration, élèvent la pression.

Les fortes doses déclenchent des convulsions, des troubles intellectuels.

La mort survient par paralysie bulbaire avec des lésions d'asphyxie, le cœur gauche presque toujours vide de sang, tandis que le cœur droit est rempli de sang.

Le rein et le foie sont en congestion passive, ce dernier étant volumineux et lourd.

Fischer a déterminé pour chaque espèce, la dose mortelle par kilo de poids vif ; nous ne retiendrons que les suivantes :

Grenouille, 420 milligr. — Lapin, 165 milligr. — Chat, 30 milligr. — Chien, 35 milligr. — Vache, 18 milligr. — Cheval, 18 miligr. 5.

Kaufmann préconise, dans la pratique, l'administration de doses toujours bien inférieures à celles-ci, par exemple :

Chez le cheval et les bovins de taille moyenne : 1 à

2 gr. ; chez le chien, 0 gr. 10 ; chez le chat, 0 gr. 02 à 0 gr. 04 ; chez le lapin, 0 gr. 08 à 0 gr. 10.

Par voie buccale, les doses peuvent être plus élevées.

Tous les animaux ne seraient pas égaux devant l'action de cet alcaloïde.

Il semble admis par tous que le chien et le chat sont très sensibles à la cocaïne, au point que l'on déconseille son utilisation en chirurgie.

G. Mercier signale un cas d'hypersensibilité du cheval à la suite d'une injection diagnostique de 20 centigrammes (4 cc. de solution d'adrénaline + cocaïne à 2,5 %) de chaque côté du paturon.

Pendant plus d'une heure, le sujet a présenté un état alarmant (excitation, vertige, chutes, mouvements violents, membres tétanisés, hyperesthésie) ; puis, après cinq heures, le calme était revenu. L'auteur a pensé que l'adrénaline ne devait pas diminuer les effets toxiques, malgré le retard qu'elle apporte à l'absorption de la substance anesthésique.

Bignon (*Bul. Thér.*, 1886) ne constate pas d'accidents par l'emploi de la cocaïne à la dose de 30 à 50 centigr. par voie buccale, à condition que l'administration soit faite par fractions de 5 centigr. par heure.

La cocaïne agirait sur la sécrétion rénale, la ralentissant, empêchant en partie l'élimination des produits d'oxydation et produisant les premiers symptômes d'une urémie.

A dose massive plus élevée, elle produirait l'anurie et par suite des troubles urémiques graves (convulsions, crises nerveuses). Trois heures après l'ab-

sorption, l'action paralysante sur le rein disparaîtrait et une diurèse considérable succéderait à l'anurie.

La toxicité cocaïnique ne relèverait, d'après l'auteur, que de cette action sur le rein, autrement dit, la cocaïne ne serait toxique qu'indirectement, que si la dose est assez élevée pour prolonger l'anurie au point d'amener la mort par urémie.

La cocaïne, par suite d'un usage journalier, ne provoquerait pas d'accoutumance, chez l'animal, mais au contraire la sensibilité de celui-ci vis-à-vis de l'alcaloïde augmente. Aducco, Gioffredi, ont constaté ce fait chez le chien. S'il faut 0 gr. 02 en injection sous-cutanée et par kilo pour déclancher des convulsions chez le chien, on obtiendra celles-ci avec des doses bien moindres, si ce même chien a reçu de la cocaïne pendant un certain temps. L'alcaloïde de la coca détermine donc de l'anaphylaxie.

On a pu augmenter la toxicité de la cocaïne en réalisant un phénomène de synergie médicamenteuse, une véritable sensibilisation.

E. Bardier et Stillmunkès (*C. R. Soc. Biol.*, 1926) ont observé que si l'on administrait à des chiens certaines substances comme le chloroforme, puis une quantité de cocaïne inférieure à la dose mortelle, on constatait une chute de la pression carotidienne, de la polypnée, puis l'arrêt respiratoire et la mort malgré la respiration artificielle.

Il y a là une grande analogie avec ce que l'on observe par l'emploi du chloroforme et de l'adrénaline.

Si les animaux ont le bulbe ou le pneumogastrique sectionnés, ces phénomènes sont moins marqués ou

font défaut. Il y a donc action sur le système nerveux central. Le chloroforme renforce par conséquent, chez le chien, la sensibilité des centres bulbaires à l'égard de la cocaïne.

Nous savons également que Backmann et Hakan Rydin (1926) ont réussi à renforcer de façon considérable, expérimentalement, la toxicité de la cocaïne, chez le chat, par une forte vagotonie liée à une parésie de la partie motrice du système nerveux sympathique (par l'ergotamine à 0,1 p. 100, injectée au préalable).

LÉSIONS

En ce qui concerne les lésions produites par l'alcaloïde de la coca, il semble qu'il y ait action élective sur le foie.

D'après Ehrlich, le foie présenterait une lésion caractéristique de l'intoxication cocaïnique ; cet auteur a constaté une dégénérescence vacuolaire des cellules hépatiques chez des souris intoxiquées, l'absence de glycogène, une hypertrophie importante et une coloration pâle avec taches de congestion et foyers de nécrose. Le foie retiendrait la cocaïne, la fixerait ou la détruirait en partie, comme les autres alcaloïdes.

E. Gley (*C. R. Soc. Biol.*, 1891) a montré que le foie jouait un rôle important dans la défense de l'organisme contre l'intoxication par diverses substances médicamenteuses. C'est ainsi que la cocaïne administrée par voie stomacale paraît être moins toxique que par voie intraveineuse ou sous-cutanée. On sait que le foie diminue la toxicité de la nicotine, la strychnine, de l'hyoscyamine, de la quinine, etc., soit qu'il arrête

la substance, soit qu'il en détruise une partie, conformément à la théorie de Heger-Schiff.

Pour vérifier cette hypothèse, l'auteur a fait comparativement des injections de chlorhydrate de cocaïne dans une veine de la circulation générale (saphène) et dans une branche de la veine porte, la solution utilisée était à 1 % et on en injectait 5 cc. soit 0 gr. 05 à des chiens à jeun, pesant 6 à 9 kilos, la durée de l'injection était de 6 minutes environ.

Alors que la dose toxique déterminée par Langlois et Richet était de 2 centigr. par kilo, administrée par la saphène, Gley devait utiliser 4 centigr. 02 à 4 centigr. 49 par kilo par la veine porte, pour amener la mort de l'animal. Il faut donc environ le double de cocaïne pour provoquer la mort, lorsque la substance traverse le foie.

Gilbert et Carnot (*Soc. Biol.*, 1902) faisant agir la cocaïne pendant un certain temps sans provoquer une toxicité marquée, ont observé sur le foie des lésions microscopiques des cellules endothéliales vasculaires, il y aurait action élective de l'alcaloïde sur cet organe.

En outre, Daddi (*Arch. ital. biol.*, 1900, p. 179) aurait trouvé des lésions microscopiques dans les centres nerveux, à la suite d'intoxication chronique, alors qu'il n'a rien pu mettre en évidence lors d'empoisonnement aigu. Il y aurait disparition de la partie chromatique du protoplasma des cellules nerveuses et une atrophie variqueuse précoce. Les lésions sont surtout accusées au niveau du cerveau, puis dans le cervelet, la moelle et les ganglions intervertébraux.

On peut se demander quel est le sort de la cocaïne dans l'organisme.

S. Rifatwachdani (*Biochem. Zeit.*, p. 83, vol. LIV, 1913), rappelant les expériences de Wiechowski, qui a montré qu'à la suite d'injection de grosses quantités de cocaïne à des chiens (89-312 milligr. sous la peau), on n'en retrouve dans l'urine que 5 % ; celles de Kohlhardt qui a observé que l'injection de la cocaïne dans un membre ligaturé est pour ainsi dire sans action ; toutes expériences qui font penser à une destruction de l'alcaloïde par l'organisme, a conclu que la cocaïne n'est pas détruite dans l'organisme.

En opérant sur des lapins auxquels on injecte sous la peau pendant plusieurs jours 0 gr. 05 de chlorhydrate de cocaïne, l'auteur montre que la quantité de cocaïne rejetée avec les urines varie de 42 à 85 % ; dans les expériences de longue durée, ce chiffre s'élève encore davantage.

L'auteur ligature un membre, y injecte de la cocaïne, puis deux heures après tue l'animal ; on retrouve dans le membre 45,9 à 99,7 %. Après l'injection d'ecgonine, celle-ci est isolée dans l'urine.

INTOXICATION CHRONIQUE — COCAÏNISME

En dehors des accidents aigus que l'on peut rencontrer par l'emploi de la cocaïne, il faut signaler les cas d'intoxication chronique auxquels donne lieu l'habitude prise par certains individus de s'administrer ce poison et qui constitue la cocaïnomanie. Ce sont les états spéciaux qu'entraîne l'excitation cérébrale, qui

font rechercher l'usage de cet alcaloïde de façon continue par certains individus.

Au cours de la phase pendant laquelle les sujets sont sous l'influence de la cocaïne, des impressions particulières, une sorte d'ivresse analogue à celle que l'opium procure, s'empare d'eux.

J. Déjérine (*C. R. Soc. Biol.*, 1887) a donné une très intéressante description de l'état d'un individu humain sous l'influence d'un empoisonnement par injection sous-cutanée de cocaïne.

Les symptômes sont identiques à ceux que présente un animal pendant la même intoxication.

Le sujet de Déjérine s'était injecté de 1 centigr. à 50 centigr., puis était arrivé à 1 gramme ; à cette dose il était tombé comme foudroyé.

L'auteur rapporte que le malade sentait bien qu'on lui touchait la peau à différents endroits, mais sans que cela lui fit mal. La sensibilité douloureuse était donc abolie, celle du contact subsistait encore.

Et Déjérine conclue : « On peut donc s'imaginer aisément les épouvantables cauchemars venant assaillir le cervau surexcité de l'animal qui n'est plus en relation avec le monde extérieur. De là ces attitudes d'hébètement ou de frayeur, d'horripilation intense qu'offrent quelquefois un tableau saisissant que je n'ai vu aussi bien que sous l'action de l'absinthe ou du cymène. »

La cocaïne est au point de vue des terminaisons sensitives des nerfs ce que le curare est au point de vue des plaques motrices. Elle serait, d'après les psychiatres, plus redoutable que la morphine ; son usage prolongé aboutit à la perte de l'appétit, du sommeil,

créant un état d'hyperexcitabilité neuro-musculaire et des troubles de la sensibilité, des délires hallucinatoires, de la dépression intellectuelle, des vertiges, des troubles circulatoires (tachycardie), avec tendance aux syncopes, des effets anaphrodisiaques, de l'impuissance, enfin des troubles de la nutrition et le marasme. Certains individus présentent des crises épileptoïdes, d'autres des crampes.

Signalons, en passant, que Chouppe (*C. R. Soc. Biol.*, 1889), d'après les observations de divers auteurs tendant à montrer une activité atténuée de la cocaïne, chez les morphinomanes, pense que la morphine, chez ceux-ci, diminue l'activité des cellules cérébrales par action prolongée, elles seraient alors moins aptes à éprouver les irritations violentes par l'effet de la cocaïne.

THERAPEUTIQUE DE L'INTOXICATION

Pour combattre les accidents dus à l'intoxication cocaïnique, on a préconisé divers moyens.

Schilling, constatant que le nitrite d'amyle produit des effets apparents contraires à ceux de la cocaïne, conseille son administration en inhalations de V à VI gouttes. On observe une dilatation vasculaire généralisée avec abaissement de la tension artérielle, mais fugace.

D'autres auteurs ont préconisé l'atropine qui supprimerait les effets convulsivants.

Grasset a montré le rôle du chloral, utilisé par voie rectale, dans l'intoxication, chez le singe, il prévient

les convulsions et abaisse la température, il se comporte comme un antagoniste de la cocaïne.

U. Mosso (1887) a aussi remarqué l'antagonisme vasculaire de la cocaïne et de la pilocarpine ; il a cru à une action primitive de la cocaïne sur le sympathique, expliquant tous les troubles fonctionnels observés.

Le barbiturate de soude (à la dose de 70 milligr. par kilo d'animal) dans une solution saturée de paraldéhyde (3 à 5 cc. par kilo) élèverait très nettement, d'après L. Tatum et Collins (*Arch. Intern. Méd.*, 1926) la dose minima mortelle de cocaïne fixée par les auteurs à 30 milligr. par kilo chez le singe (*Macacus Rhesus*). Un singe ayant reçu 100 milligr. de cocaïne par kilo fut ainsi sauvé.

L'antidote doit être administré avant l'apparition des convulsions.

Signalons enfin que la réfrigération générale de l'individu intoxiqué serait, d'après Langlois et Richet, un moyen pour diminuer les effets convulsivants.

FACTEURS FAISANT VARIER LA TOXICITÉ.

INFLUENCE DU TITRE ET DES DOSES.

Le titre des solutions de chlorhydrate de cocaïne employées dans la pratique courante de la chirurgie est très variable.

On utilisa tout d'abord des solutions à 5 %, même à 10 % et 20 %, puis par suite des accidents, on les a diminuées.

Reclus se servait de solutions à 2 %, 1 % et même

0,50 %, ces deux dernières, cependant, ont paru insuffisantes.

La solution du Codex est à 1 % ; en pratique on utilise des solutions à 1 % et 2 %. Le titre n'accroît pas l'effet parce qu'il accroît la dose, mais il a son action propre.

L'expérience a prouvé qu'une même dose de cocaïne est plus toxique en solution concentrée qu'en solution étendue, toutes choses égales d'ailleurs. Mais tout récemment, A. Schwartz et A. Klotz (*C. R. Soc. Biol.*, t. 2, 1929) se sont demandé dans quelle mesure la toxicité de la cocaïne dépend de sa concentration.

Pouchet et Custer affirmaient que la toxicité augmentait avec la concentration : La dose tolérée par les animaux était cinq fois moins élevée pour une solution à 5 p. 100 que pour une solution à 0,2 %, or les auteurs ont voulu voir si la toxicité continuait à s'accroître lorsque la concentration s'élevait progressivement jusqu'à 75 %.

Des expériences effectuées, il résulte qu'il n'en est rien.

C'est la dose absolue et non la concentration qui détermine la toxicité de l'alcaloïde.

Les résultats dépendent essentiellement des conditions d'absorption du poison. Un des principaux facteurs pouvant influencer celle-ci est le volume du liquide injecté. Plus le volume sera grand, plus difficile sera la résorption, donc la concentration sanguine de la cocaïne, facteur déterminant de l'intensité de l'intoxication des centres nerveux, sera nécessairement moins élevée dans ce cas.

On admettra donc avec Schwartz que « le seul facteur qui doive compter dans la pratique de l'anesthésie est le chiffre de la dose absolue de la cocaïne injectée; par conséquent, ni la crainte des solutions concentrées, ni la confiance dans les solutions diluées si répandues en clinique, ne paraissent justifiées ».

La toxicité de la cocaïne administrée sous la peau ne dépend de sa concentration que dans la mesure où le volume du liquide injecté est relativement considérable par rapport au poids de l'animal.

A propos de l'étude des facteurs qui font varier la toxicité de la cocaïne, nous devons citer les travaux de L. Velluz (*Presse Médicale*, 1930), qui a attiré l'attention sur l'influence de la concentration moléculaire totale sur la toxicité de quelques solutions alcaloïdiques. Il suffirait, selon cet auteur, de rendre fortement hypertonique une solution de sulfate de strychnine pour en diminuer notablement la toxicité.

Chez le cobaye, l'injection sous-cutanée de deux doses mortelles de cet alcaloïde ne produit aucun effet si l'on a eu soin d'ajouter au préalable la solution de 10 p. 100 de NaCl ou autres substances minérales ou organiques à des concentrations correspondantes.

L'auteur émet l'hypothèse que l'hypertonie des solutions fait disparaître les effets toxiques en retardant la diffusion complète de l'alcaloïde.

Il serait intéressant de rechercher si la toxicité de la cocaïne pourrait être modifiée dans les mêmes conditions.

D'autres auteurs ont pu modifier le pouvoir toxique

de la cocaïne en additionnant ses solutions de certaines substances.

C'est ainsi que G. Billard et L. Fichot (*C. R. Soc. Biol.*, 1912, p. 433), utilisant une solution de peptone Byla à 10 %, ont pu conserver la survie à des cobayes en injectant des doses de cocaïne supérieures à celles qui provoquaient habituellement la mort de ces animaux.

La pepto-novocaïne donnerait les mêmes résultats. Et les propriétés anesthésiques ne sont pas modifiées par ces additions de peptone.

Le mélange, d'après les auteurs, doit être fait dans la seringue au moment de l'emploi, et le titre de 2 % de peptone serait suffisant.

La toxicité de la cocaïne, enfin, est soumise à l'influence des variations de la réserve alcaline. Des travaux récents ont bien mis en évidence cette action importante du pH sur les effets pharmacodynamiques des médicaments. On a pu constater que les effets convulsivants de la strychnine sont accrus par les alcalis ; inversement ces effets sont diminués ou supprimés par l'abaissement de la réserve alcaline.

L'influence favorisante de l'alcali résulte d'une action spéciale exercée sur la cellule réceptrice. Cette action sensibilisante que produit l'augmentation de la réserve alcaline se retrouve dans divers états pathologiques convulsivants ou spasmodiques.

Régnier (*Journ. Bull. Sc. Pharm.*, 1924, XXX1, 513) a observé que l'action paralysante de la cocaïne sur les nerfs moteurs était renforcée par les ions OH.

Enfin la vitesse avec laquelle l'injection est pratiquée doit être envisagée dans la toxicité.

Succédanés de la cocaïne (dérivés et produits de synthèse) Etude toxicologique

La cocaïne ayant provoqué des accidents, dans ses applications et par suite de sa grande toxicité, on lui a substitué des produits présentant à la fois des propriétés anesthésiques marquées et une toxicité sinon nulle du moins très inférieure.

Ces succédanés sont fort nombreux et chaque jour, la thérapeutique moderne en signale de nouveaux.

On a utilisé d'abord des dérivés de la cocaïne (tropacocaïne, eucaïnes), puis de nombreux produits de synthèse, stovaïne, novocaïne ou novine, orthoforme, nirvanine, holocaïne, alypine, anesthésine, gaiacol, nikétol, etc., enfin récemment d'autres ont fait leur apparition. La larocaïne dont l'étude toxicologique fait l'objet de notre travail, est un de ceux-là.

Avant de voir la toxicité de la stovaïne et de la novocaïne qui nous retiendront plus longtemps, nous allons examiner rapidement les dérivés directs de la cocaïne.

LA TROPACOCAÏNE. — C'est un alcaloïde retiré de la coca de Java à petites feuilles. Il fut extrait par Giesel et étudié par Liebermann. Il se rattache à la cocaïne par son noyau benzoyltropine. C'est le ben-

zoyl-pseudotropéine. Son chlorhydrate est soluble dans l'alcool.

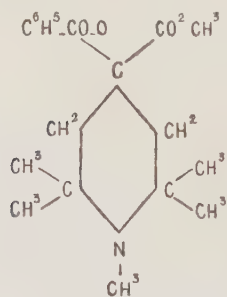
Liebreich et Chadbourne l'ont étudié chez les animaux ; Schweigger, Hugenschmidt, chez l'homme.

Ce corps produit une anesthésie locale à peu près analogue à celle de la cocaïne, mais il est quatre fois moins toxique ; il n'est pas vaso-constricteur, par conséquent n'est pas susceptible de provoquer la syncope, ni mydriatique (Porcher a montré l'absence de cette propriété chez toutes les pseudo-tropéines). On l'emploie en solution à 3 %, à la dose de quelques gouttes, en oculistique, en odontologie. En injection sous-cutanée, on indique une dose de 0 gr. 025. Cet anesthésique est peu utilisé en France.

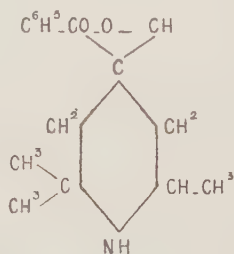
Torri (*Il Nuovo Ercolani*, 1905) a utilisé ce produit avec succès par l'analgésie rachidienne, en solution à 10 %, chez les animaux.

EUCAÏNES. — L'eucaïne est un produit de synthèse découvert par Merling en 1896 ; c'est un dérivé méthylé de la cocaïne : il y a substitution d'un groupe méthyle à un atome d'hydrogène.

On distingue la variété A et la variété B.



Eucaïne α



Eucaïne β

L'eucaïne A ($C^{19}H^{27}Azo^4$) est l'éther méthylbenzoïque d'une acétone amine-carboxylée, comme la cocaïne est l'éther méthylbenzoïque de la tropine carboxylée (ecgonine).

Elle est plus soluble dans l'eau, de même que son chlorhydrate.

Sur l'organisme, elle se montre vaso-dilatatrice non mydriatique, mais semble plus irritante que la cocaïne (sensation de brûlure plus vive).

Reclus ne lui trouve pas d'avantages sur la cocaïne.

L'eucaïne B ($C^{15}H^{21}Azo^2$), voisine de la précédente et de la tropacocaïne, présente les mêmes propriétés que l'eucaïne A, mais est deux ou trois fois moins toxique, par conséquent doit être à préférer à la première.

Comme la cocaïne, l'eucaïne est convulsivante et provoque un ralentissement marqué du cœur.

L'instillation dans l'œil d'une solution de chlorhydrate d'eucaïne à 2,5 % donne une anesthésie totale en 1 à 3 minutes et qui dure de 10 à 20 minutes. Il n'y a pas de mydriase.

Reclus signale un peu d'hyperémie au niveau du champ opératoire.

Les auteurs ne sont pas très d'accord sur la question de la durée et de l'intensité de l'anesthésie, comparativement à celles de la cocaïne ; de même en ce qui concerne la toxicité. Vinci estime que la dose mortelle est plus faible pour l'eucaïne que pour la cocaïne ; Pouchet, au contraire, la considère presque égale à celle de la cocaïne ; enfin Engelmann n'a pu obtenir avec l'eucaïne, l'anesthésie rachidienne.

L'eucaïne pourrait remplacer la cocaïne, sa toxicité étant un peu moindre que celle de la cocaïne, mais la dose à employer pour produire une anesthésie équivalente, étant plus forte, il en résulte que les anesthésiques ont une valeur sensiblement égale. Néanmoins la durée de l'anesthésie étant inférieure pour l'eucaïne on ne pourra l'utiliser que pour de petites interventions. La supériorité de la novocaïne et de la stovaïne a fait abandonner à peu près complètement l'eucaïne.

L'HOLOCAÏNE. — Découverte par Taüberg ($C^{18}H^{22}Az^2O^2$), l'holocaïne semble un peu plus toxique que la cocaïne, on l'a utilisée néanmoins en oculistique, car n'est pas mydriatique (Gutmann, pourtant a signalé qu'elle déterminait une sensation de brûlure et une mydriase durant 36 heures). Elle ne provoque pas de paralysie de l'accommodation, ni d'opacité cornéenne, ni d'hypotension oculaire, enfin n'a pas tendance à produire l'exophtalmie. Son chlorhydrate est soluble dans 2,5 % d'eau, mais les solutions s'altèrent rapidement. Elle n'est plus utilisée.

L'ORTHOFORME. — Ce nom a été donné par Einhorn et Heinz, de Munich. C'est un dérivé de la cocaïne, éther méthylique de l'acide méta-amido-para-oxybenzoïque. Il se présente sous forme d'une poudre blanche légèrement jaunâtre, presque pas soluble dans l'eau. Son chlorhydrate est plus soluble.

Son absorption est limitée par suite de sa faible solubilité, mais son élimination est rapide (un quart d'heure après l'injection de 1 gr. d'orthoforme, et une demi-heure après celle de 0 gr. 30, l'urine donne la réaction).

Chez des animaux de 10 à 12 kilos, Soulier et Guinard n'ont pu mettre en évidence cette substance dans les urines, 24 à 36 heures après absorption d'une dose de 10 grammes.

L'orthoforme est plutôt un analgésique qu'un anesthésique, il calme la douleur, et c'est à ce titre qu'il a été employé en médecine. L'action analgésique ne s'exerce que localement au contact des terminaisons nerveuses impressionnées par la douleur.

Les divers auteurs qui l'utilisaient, déclaraient la substance dépourvue de toxicité (Ducray donnait jusqu'à 3 gr. par jour sans constater de troubles).

Tixier observa des accidents d'intolérance avec une pommade à 10 % (troubles gastriques, nausées et vomissements avec hyperthermie). Soulier et Guinard qui ont très bien étudié la toxicité de ce médicament, ont constaté des troubles portant sur le système nerveux (titubations, quelques spasmes, chute, phase de collapsus), de l'hypersécrétion salivaire et lacrymale, des vomissements si la substance était administrée par voie stomacale, des altérations du sang, une hypotension artérielle marquée et de l'accélération de la respiration.

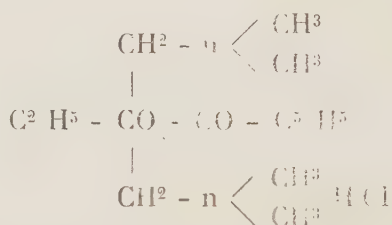
L'orthoforme est toxique par lui-même ; s'il ne semble pas tel, c'est que son absorption est lente et son élimination rapide. On l'emploie surtout en applications à la surface des brûlures, des gerçures, sur les ulcérations des muqueuses (gastriques, bronchiques, du larynx), d'origine cancéreuse ou tuberculeuse.

LA NIRVANINE. — C'est un dérivé soluble de l'ortho-

forme : chlorhydrate de l'éther méthylique de l'acide diéthylglycocollamido-oxybenzoïque. Poudre blanche, inodore, à saveur salée puis amère.

Ce corps fut étudié par Einhorn et Heinz (1898). Il s'élimine très rapidement, est excito-moteur de la moelle, comme la cocaïne, mais 8 à 9 fois moins toxique. Son action anesthésique est lente et inférieure à celle de la cocaïne, de plus est de plus courte durée.

L'ALYPINE. — Découverte par Hoffman, dérive de la glycérine, est le chlorhydrate de l'alcool-benzoyl 1-3 tétraméthyl diamino 2 éthylisopropylique.



C'est une poudre blanche, cristallisée, de saveur amère, soluble dans l'eau. Ce corps serait plus toxique que la stovaïne.

D'après Chevalier et Scrini, il agirait presque exclusivement comme paralysant du système nerveux central.

Cet anesthésique n'a pas d'avantages marqués sur la stovaïne, il est inutilisé pour la rachianesthésie, en raison de sa toxicité et son action bulbaire énergique.

A. Dittner (*Monatsh. für Prakt. Tierh.*, 1907) a trouvé que chez le cheval, l'alypine était 10 fois moins toxique que la cocaïne, alors que sa puissance anesthésique serait équivalente.

Les premiers -troubles d'empoisonnement apparaissent avec 6 milligr. par kilo, tandis qu'il faut 0 milligr. 7 de cocaïne pour produire les mêmes troubles. L'auteur a préconisé ce produit comme succédané de la cocaïne.

L'ANESTHÉSINE. — Ce produit, découvert par Ritsert, en 1890, est l'éther éthylique de l'acide para-amido-benzoïque.



C'est une poudre cristalline, blanche, insipide, peu soluble dans l'eau froide, mais davantage dans l'eau chaude.

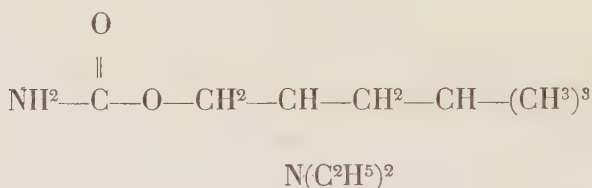
Sa toxicité serait faible, la dose mortelle chez le chien étant, en intraveineuse, de 0 gr. 40 par kilo et de 0 gr. 75 en injection intrapéritonéale.

Localement, l'anesthésine ne serait pas irritante pour la peau et les muqueuses. On utilise cet anesthésique au même titre que l'orthoforme, comme analgésique, sous forme de poudre, de pommade à 5 ou 10 %, en solutions huileuses, en suppositoires.

LE GAÏACOL. — Le gaïacol est l'éther méthylique de la pyrocatéchine ; on le retire de la créosote de hêtre. On a pu l'obtenir par voie synthétique, il est cristallisé, d'odeur aromatique et employé à titre d'analgésique, tant en médecine humaine qu'en vétérinaire. On l'a utilisé contre la sciatique, les névralgies intercostales, les douleurs rhumatismales, les orchites, épидидymites, en instillations dans la vessie, dans la cystite tuberculeuse.

LE NIKÉTOL. — D'après Krafft (*Pres. Méd.* 1923), il paraît beaucoup moins toxique que la cocaïne et au moins aussi actif ; il aurait l'avantage de pouvoir être utilisé dans les tissus enflammés dont l'infiltration est en général si douloureuse.

LA PANTHÉSINE. — Elle possède le même noyau aromatique que la novocaïne, mais s'en différencie par une chaîne latérale plus longue. C'est une N. butyl-novocaïne ou encore le para-aminobenzoate de N. diethyleucinol :



Ce corps se présente sous forme d'une poudre blanche. On l'emploie en thérapeutique sous la forme de méthane sulfonate (sel de l'acide méthane sulfonique) très soluble dans l'eau, sous le nom de Panthésine (Sandoz). A la lumière, une exposition prolongée lui donne une teinte jaunâtre, l'ébullition ne diminue pas son pouvoir anesthésique.

D'après A. Roig (*C. R. Soc. biol.* 1929), qui a donné une étude chimique et pharmacodynamique de ce médicament, son pouvoir anesthésique serait à peu près équivalent à celui de la cocaïne, et sa toxicité relative moindre. Sous la peau, ainsi que l'avait déjà signalé Winterstein, cette butylnovocaïne est quatre à huit fois plus toxique que celle-ci ; de plus, elle est fortement hémolytique et exercerait sur le cœur une action toxique marquée.

Sur la cornée du lapin ce produit serait supérieur à la butelline. Wild, de Zurich, se servant d'une solution à 0,5 % additionnée d'une demi-goutte d'adrénaline à 1 % par centimètre cube, obtient une anesthésie presque immédiate des muqueuses, et en injection une anesthésie au bout de cinq minutes.

Pfimplin a trouvé que l'anesthésie de la cornée dure 17 minutes chez l'homme, tandis que sa durée est de 23 minutes avec la cocaïne à 1 %. A 2 %, la durée est de 58 minutes pour la Panthésine et 35 minutes pour la cocaïne.

Au point de vue de la toxicité, la panthésine est intermédiaire après la cocaïne, entre la butelline et la novocaïne qui serait la moins toxique.

Si l'on considère la toxicité relative, c'est-à-dire le rapport $\frac{\text{toxicité absolue}}{\text{pouvoir anesthésique}}$, on voit que la Panthésine, aussi efficace que la cocaïne, en surface, a une toxicité deux ou trois fois moindre. En injection, elle est quatre à huit fois supérieure à la novocaïne et à toxicité double.

CHLORHYDRATE DOUBLE DE QUININE ET D'URÉE. — C'est Thibault, en 1907, qui le fit connaître. On l'obtient en dissolvant le chlorhydrate de quinine dans de l'acide chlorhydrique dilué, puis on additionne d'urée, par évaporation on a les cristaux doués des propriétés anesthésiques.



Ce composé, soluble dans l'eau, fut utilisé comme anesthésique.

En vétérinaire, Fayet (*Rep. pol. san. vétér.* 1913) l'a utilisé chez le cheval, dans le mal de garrot, en solution à 1 %, en injection de 10 à 15 cc. ou en arrosage de la plaie; il aurait permis un curetage des apophyses épineuses et la résection de 4 à 5 centimètres du ligament cervical. L'auteur a aussi essayé l'injection sur les nerfs, mais les résultats furent incertains.

Nous ne pouvons envisager ici toute les substances douées de propriétés anesthésiques qui furent préconisées pour supprimer la sensibilité douloureuse lors d'interventions chirurgicales en particulier. Nous citerons cependant quelques-unes de celles-ci : la saponine, le chlorhydrate d'ammoniaque, le bromure d'ammonium, le sulfate d'ammoniaque, le bromure de sodium, l'hydroquinone, la résorcine, l'antipyrine, la térébenthine, l'eucalyptol, l'huile de camomille, l'acide phénique, l'ouabaïne, la strophantine, etc., etc.

Toutes ces substances sont plus exactement des analgésiques ; cependant, en ce qui concerne la strophantine et l'ouabaïne, E. Gley (*C. R. Soc. biol.* 1889) a bien montré leur action anesthésiante locale.

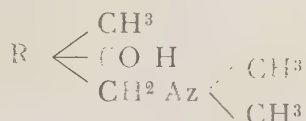
Il nous reste à faire l'étude des deux principaux succédanés de la cocaïne, que la chirurgie et la médecine ont utilisé de préférence à tous ceux précédemment énumérés, dont les laboratoires avaient enrichi la thérapeutique.

La stovaïne

Les divers succédanés de la cocaïne utilisés, n'ayant

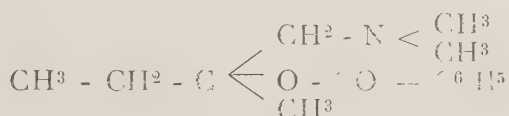
pas donné entière satisfaction, des recherches furent entreprises par les chimistes tendant à découvrir un corps possédant les propriétés de la cocaïne, sans en avoir la toxicité.

Le 21 mars 1904, E. Fourneau présentait une note à l'Académie des Sciences sur quelques amino-alcools à fonction alcoolique tertiaire du type



(*C. R. Acad. Sc.*, 1904), possédant tous des propriétés anesthésiques très nettes.

L'un de ceux-ci, ne renfermant pas le noyau pyridine, non alcaloïde, par conséquent moins toxique que la cocaïne, est le chlorhydrate du α diméthylamino β benzoyl pentanol ou chlorhydrate d'amyléine



Il a reçu de l'auteur le nom de stovaïne. Au point de vue de la structure moléculaire, ce corps a, avec l'eucaïne et la cocaïne deux groupes communs. Un groupe méthyle fixé à une fonction aminée tertiaire et un groupe alcoolique tertiaire ou secondaire éthérifié par l'acide benzoïque ; en d'autres termes, l'éther benzoïque d'un alcool secondaire ou tertiaire.

Ce qui est à remarquer chez le stovaïne, c'est l'absence de tout noyau carboné (chaîne fermée) dont l'eucaïne renferme un exemplaire et la cocaïne deux.

La découverte de Fourneau, dit le Professeur Sonnenbürg, de Berlin, prouve que contrairement à ce qu'on pensait jusqu'ici la propriété anesthésique est indépendante de la présence de tout noyau carboné.

La stovaïne se présente sous la forme de paillettes blanches, fusibles à 175° , très solubles dans l'eau. Les solutions précipitent par tous les réactifs des alcaloïdes, elles seraient stérilisables par la chaleur, même à 115° à l'autoclave pendant 15 à 20 minutes.

C'est Billon qui présenta ce produit à l'Académie de Médecine le 29 mars 1904, et depuis de très nombreux auteurs se sont livrés à son étude pharmacodynamique (chez les animaux, Billon, Pouchet, etc. ; chez l'homme, de Lapersonne, Chaput, Reclus, pour ne citer que les principaux). Tous ont obtenu des résultats satisfaisants ; la stovaïne est apparue un bon anesthésique local, à toxicité inférieure à celle de la cocaïne.

P. Reclus (*Bul. Acad. Méd.*, 1904, t. LII, p. 7) s'est proposé de rechercher, chez l'homme, si la stovaïne pouvait se substituer avantageusement à la cocaïne, c'est-à-dire si elle était plus anesthésique ou moins toxique que cet alcaloïde.

Billon avait trouvé déjà que, chez les animaux, la stovaïne était deux fois moins toxique que la cocaïne.

Au point de vue du pouvoir anesthésique il est difficile de se faire une idée, comme le fait remarquer justement Reclus : « Nous n'avons pas un instrument pour mesurer la douleur, et les manifestations de la souffrance sont un mauvais réactif, car certains malades crient là où d'autres restent stoïques ». Néan-

moins cet auteur a pu aboutir à cette conclusion que la stovaïne vaut la cocaïne.

Chaput, opérant de façon analogue, est arrivé aux mêmes résultats.

Quant à la toxicité, les auteurs sont unanimes à accorder à la stovaïne un degré de toxicité inférieur à celui de la cocaïne.

Reclus signale qu'il a effectué des cures radicales de hernie avec 14, 18 et 20 cgr. de stovaïne, alors qu'il n'aurait pas utilisé au-dessus de 14 cgr. de cocaïne, et il n'a jamais observé les petits troubles constatés avec la cocaïne.

La stovaïne serait vaso-dilatatrice, contrairement à la cocaïne, ce qui constituerait un léger inconvénient lors des opérations, l'hémorragie pouvant voiler le champ opératoire, mais inconvénient largement compensé par la vaso-dilatation des vaisseaux cérébraux.

Pouchet (*Bul. Acad. de Méd.*, 1904, LII, p. 110) a étudié l'action pharmacodynamique de la stovaïne chez les animaux.

Il a d'abord trouvé que la dose toxique mortelle chez le chien était de 0 gr. 10 à 0 gr. 12 par kilog en injection intraveineuse. Chez le cobaye, de 0 gr. 18 à 0 gr. 20 par kilog en solution à 1 % par voie intrapéritonéale.

Suivant les animaux, on distingue deux types d'intoxication. Chez les herbivores et les cobayes, l'intoxication revêt les deux formes : On observe soit l'analgésie généralisée sans phénomènes nerveux, soit l'hyperesthésie avec des convulsions généralisées.

Il y a d'abord une légère agitation, puis analgésie

totale, l'animal ne répond plus aux excitations extérieures ; les mouvements volontaires ne sont pas abolis, mais sont plus lents à se produire, la température s'abaisse de 4°5 et même 6° quelques heures après l'injection. Peu à peu, il y a retour à l'état normal, six à huit heures après. Cette forme est rarement mortelle, cependant des cas ont été constatés où les animaux ont présenté tardivement des convulsions suivies de mort.

Chez certaines variétés de cobayes à poils longs (cobayes dits russes), plus sensibles aux poisons nerveux, Pouchet a observé le deuxième type d'intoxication. Dès l'injection, il y a vive agitation, puis inquiétude des sujets, trismus, mouvements simulant le vomissement, hyperexcitabilité réflexe marquée, puis brusquement l'animal est pris, après chute sur le dos ou sur le côté, d'une crise convulsive d'abord clonique avec mouvements ambulatoires, de natation, de gyration, puis toniques avec opisthotonos et contractures toniques accompagnées de tremblements. Ces phases durent quelques minutes et se répètent à intervalles assez rapprochés jusqu'à la mort de l'animal.

Les crises sont assez variables, tantôt cloniques ; d'autres ressemblent à une attaque d'épilepsie, tantôt toniques ; c'est ce dernier type qui prédomine aux approches de la mort. La température s'abaisse également dans ce deuxième type d'intoxication, mais plus légèrement que dans le premier.

Chez le chien et le chat, les convulsions, qui sont la règle, apparaissent avec des doses plus faibles ; il

n'y a pas de baisse de la température, mais au contraire hyperthermie.

Dès l'injection intraveineuse de 0 gr. 20, soit 20 cc. d'une solution à 1 % dans de l'eau additionnée de 8 gr. 50 de NaCl par litre, un chien de 15 kilogs présente de la gêne respiratoire, même un arrêt complet, passager. Le sujet titube, est pris bientôt de vomissements, puis il se couche, car il présente de la faiblesse et même de la paralysie du train postérieur.

Quelques minutes après, il est pris d'une secousse généralisée avec mouvements ambulatoires violents, ensuite opisthotonos et convulsions toniques qui marquent la fin de la convulsion proprement dite. La respiration devient ample, profonde et précipitée, il cherche alors à se relever, mais le train postérieur est paralysé et il y a incoordination motrice manifeste. L'animal, pendant quelque temps, se livre à des mouvements désordonnés, se redresse et marche plus ou moins franchement, une salivation intense marque la fin de cette période.

Si l'on continue l'injection intraveineuse par dose de 0 gr. 20 à intervalle de un quart d'heure, on voit se produire, après chaque injection, une crise convulsive.

Au début de l'intoxication, ce sont des convulsions plutôt cloniques avec mouvements ambulatoires de galop, de natation entremêlée de convulsions tonico-cloniques et toniques. A une période plus avancée apparaissent de grandes convulsions épileptiques, des mouvements gyrotoires, des mouvements en cercle autour de son train postérieur paralysé. Par intervalle

la tête et le train antérieur se redressent et retombent flasques, puis se redressent de nouveau quelque temps après ; par intervalle, on note les contractures toniques et l'opisthotonos, rarement pleurothotonos.

Plus tard, les crises augmentent d'intensité et deviennent subintrantes, l'opisthotonos s'accroît, la tête est renversée en arrière par instant, l'animal est en érection et l'extrémité caudale est animée de mouvements désordonnés et violents.

Dans la première phase de l'intoxication les convulsions prennent le type strychnique avec trismus et claquement de la mâchoire, tremblements généralisés, opisthotonos et contractures des membres en extension forcée ; intervalles de repos de plus en plus courts, pendant lesquels on observe de la polypnée ; enfin la mort survient à la suite d'une série de convulsions ininterrompues, par arrêt de la respiration dans la crise convulsive.

Chez le chat, les phénomènes sont plus intenses encore que chez le chien. Chez ces animaux, il y a insensibilité complète dès le début de l'intoxication, dilatation pupillaire et cécité probablement complète pendant la période d'état ; enfin il semble y avoir des hallucinations. La température reste normale si l'intoxication n'est pas grave, mais si celle-ci est mortelle, elle atteint 41 et 42° pendant les convulsions.

La stovaïne doit agir, selon Pouchet, comme poison du système nerveux tout entier.

Action sur le bulbe (vomissements, troubles respiratoires).

Action sur les hémisphères (convulsions cloniques, hallucinations, troubles oculaires).

Action sur le cervelet (incoordination motrice, mouvements gyrotoires).

Action sur la moelle (convulsions toniques, opisthotonos, etc.).

L'influence préalable du chloralose retarde mais n'empêche pas les convulsions à dose élevée. On observe surtout des convulsions toniques dans ce cas.

Le chloroforme à dose anesthésique supprime les effets convulsifs et semble diminuer par la suite l'intensité des convulsions, la période d'anesthésie étant terminée.

Le bromure de potassium ingéré et injecté préventivement pour diminuer l'irritabilité corticale du cerveau ne paraît pas avoir d'action nette sur l'apparition et l'évolution des phénomènes convulsifs chez les animaux intoxiqués ultérieurement par de fortes doses de stovaïne.

Pouchet estime que le bulbe et les hémisphères cérébraux sont bien moins touchés que la moelle et le cervelet.

Sur la circulation, la stovaïne aurait une certaine action. Après une injection intraveineuse, chez le chien, immédiatement la pression baisse de 6, 7, 8 centimètres de mercure, suivant la dose injectée, en même temps le nombre de battements cardiaques s'accroît en diminuant d'amplitude ; mais si la dose n'est pas mortelle d'emblée, la pression remonte progressivement et le nombre des battements cardiaques diminue et leur intensité redevient normale.

A propos de cette action cardio-vasculaire, Mlle Z. Kamenzove (*Arch. int. de Pharmacod. et de Thérap.*,

vol. XXI, 1911) a étudié chez le lapin les effets de la stovaïne et de la cocaïne.

Elle répartit en trois groupes distincts les accidents dus à la cocaïne :

- 1° Troubles provenant de l'action vaso-constrictive.
- 2° Accidents dûs aux propriétés neuro-toxiques.
- 3° Accidents provoqués par ces deux actions à la fois.

Le premier groupe, provenant de la vaso-constriction de la cocaïne se caractérise par la pâleur de la face et de la peau, des vertiges, des nausées, une sensation de faiblesse générale, la syncope par anémie encéphalique, obtenus par des doses relativement faibles de l'alcaloïde (quelques gouttes de solution à 4 %, en instillation dans l'œil, 6 à 8 mgr., en injection sous-cutanée).

L'auteur a voulu se rendre compte si l'absence d'accidents avec l'emploi de la stovaïne serait due à une plus grande prudence des opérateurs ou à une moins grande action vasculaire du médicament. Chez le chien (chez le lapin, les conclusions n'étant pas très nettes), on a constaté avec la cocaïne une élévation de la pression avec parfois ralentissement du pouls ou une accélération.

La stovaïne, utilisée chez les mêmes animaux, a montré une accélération constante du pouls avec une élévation ou un abaissement de la pression, mais le relèvement de la pression est généralement peu considérable. D'après l'auteur, il y aurait action vaso-dilatatrice générale mais peu intense, et même on pourrait tout simplement dire qu'il n'y pas vaso-constriction.

L'excitabilité du vague serait détruite sous l'influence d'une dose non mortelle de stovaïne, non par suite de modification de sa conductibilité, car l'excitation du bout périphérique — (l'excitabilité du bout périphérique étant cependant diminuée) — provoque encore une chute de pression avec ralentissement cardiaque, mais par suite d'une modification subie dans ses noyaux d'origine — le bout central excité, ne produisant plus aucun phénomène.

La stovaïne a une action toni-cardiaque, Pouchet ne la croit pas vaso-dilatatrice, comme on l'a dit. Pour lui, les phénomènes circulatoires observés doivent être expliqués par l'action de la substance sur l'endocarde. Sur le cœur de grenouille, l'étude entreprise a révélé que la stovaïne ne se comportait pas comme poison du cœur, mais plutôt comme un tonique de cet organe. D'ailleurs, chez les animaux, il y a diminution du nombre des contractions cardiaques avec accroissement de l'énergie des systoles et de l'amplitude des diastoles. Ce n'est qu'aux doses toxiques mortelles que surviennent les intermittences, le ralentissement progressif, l'arrêt en systole avec contracture du myocarde.

A la suite de l'intoxication, il y a affaiblissement progressif de l'excitabilité des nerfs moteurs.

Localement, appliquée sur un nerf moteur, en solution à 4 %, elle abolit les propriétés conductrices du nerf qui devient inexcitable, puis ses propriétés réapparaissent, si on le lave avec une solution tiède de sérum physiologique ; mais cette « section physiologique » du nerf est moins marquée qu'avec la cocaïne.

La stovaïne est donc un analgésique local possédant à faible dose des propriétés antithermiques, elle abolit les propriétés vitales des cellules avec lesquelles elle est en contact, elle agit comme poison du système nerveux, poison convulsivant comme la cocaïne.

N'étant au moins pas vaso-constrictive, elle ne risque pas d'anémier le bulbe et de provoquer la syncope ; enfin, sa toxicité est plus faible que celle de la cocaïne, de moitié ou trois fois inférieure ; elle exerce en outre une action sur le cœur.

Jamais on a signalé de signes d'intolérance, avec céphalalgies, vertiges, chez les malades, après utilisation de 1 à 3 cgr.

D'après Pouchet et Chevalier, la dose mortelle est de 0 gr. 18 - 0 gr. 20 par kilog de cobaye, en injection intrapéritonéale ; de 0 gr. 10 à 0 gr. 12 par kilog de chien, en injection intraveineuse.

Si l'on compare les doses mortelles, par kilog, d'une solution de stovaïne à 1 % introduites par voie intraveineuse, chez le chien, avec les doses de même titre, de quelques anesthésiques locaux (0 gr. 003 pour la cocaïne, 0 gr. 10 - 0 gr. 12 pour la stovaïne, 0 gr. 002 pour l'alypine), on voit que la stovaïne est plus de deux fois moins toxique que la cocaïne.

La comparaison par voie sous-cutanée est identique (0 gr. 04 pour la cocaïne, 0 gr. 12 pour la stovaïne, 0 gr. 07 pour l'alypine).

Chez le cheval, Eggleston et Miller (*Americ. Veterin. Review.*, janvier 1907) ont fait une étude comparative des effets de la cocaïne, eucaïne et stovaïne.

En injection intraveineuse, la cocaïne à la dose de

0 gr. 50 ; l'eucaine à la dose de 1 gr. 50 ; la stovaine de 2 gr. produisent à peu près les mêmes effets toxiques d'excitation intense.

Avec la cocaïne et l'eucaine, le cheval marche en avant ; avec la stovaine il se cabre et se renverse.

La cocaïne agirait en 2 à 5 minutes ; l'eucaine en 8,15,, ; la stovaine en 15-30. Quant à la durée d'anesthésie, pour la cocaïne elle est de 30 minutes, pour l'eucaine de 30 à 45 minutes, enfin de 2 heures pour la stovaine.

En injection sur le trajet des nerfs, l'action paralysante de la cocaïne persiste plusieurs heures, alors qu'elle dure plusieurs jours pour la stovaine.

Piquand et Dreyfus (*C. R. Soc. biol.*, 1907, p. 411) ont déterminé la toxicité du mélange stovaine-cocaïne chez le lapin.

Ils ont d'abord noté la toxicité de la stovaine seule et de la cocaïne seule et les résultats furent les suivants :

Pour la stovaine en solution à 1 p. 200, et en injection intraveineuse, chez le lapin, la dose toxique fut de 0 cgr. 0301 par kilog et 0 cgr. 0299 ; pour la cocaïne de 0 cgr. 0168, 0 cgr. 0192, 0 cgr. 019.

Avec des solutions de stova-cocaïne à trois quarts au titre de 1 p. 200, ils obtinrent 0 cgr. 0266, 0 cgr. 0285, 0 cgr. 03 par kilog de lapin, en injection intraveineuse. Avec des solutions de mélange stovaine-cocaïne (âa), au même titre, ils eurent 0 cgr. 025, 0 cgr. 031, 0 cgr. 026 par kilog.

En résumé, on voit que la solution de stovaine à 1 p. 200 est toxique à la dose de 0 cgr. 03 par kilog.

que la solution de cocaïne de même titre est toxique à la dose de 0 cgr. 0183 par kilog, que les mélanges stovaïne-cocaïne trois quarts sont toxiques à 0 cgr. 0283 et à 0 cgr. 027 par kilog.

Les animaux ont présenté les mêmes symptômes que lors d'intoxication par la cocaïne, agitation, puis fuite et chute sur le côté, mouvements convulsifs des pattes, sortes de hoquet et mort.

Certains auteurs, S. Baglioni et G. Pilotti (*Acad. Méd., Rome, 1911*), qui se sont demandé comment agissait la stovaïne sur les nerfs et se sont livrés à des expériences un peu analogues à celles effectuées par S. Arloing au sujet de la cocaïne ont obtenu des résultats qui seraient une confirmation expérimentale de l'innocuité pour la substance nerveuse de solutions de stovaïne convenablement diluées.

La novocaïne

C'est le dérivé benzoylé d'un amino-alcool, obtenu par éthérification de la fonction alcoolique du diéthylamino-éthanol au moyen de l'acide para-amino-benzoïque ; c'est le chlorhydrate du para-amino-benzoyl diéthyl amino-éthanol.



Ce corps se présente sous forme de petites aiguilles cristallines, incolores, inodores, solubles dans leur

poids d'eau ; il fut introduit en thérapeutique par Einhorn ; ses solutions ne sont pas altérées par l'ébullition, donc stérilisables.

D'abord obtenue en Allemagne, la novocaïne a de nombreux produits similaires, en France, connus sous des noms divers déposés : Novine, Syncaïne (Clin), Scurocaïne (Usines du Rhône), Allocaïne (Laboratoires Lumière), Ethocaïne, Procaïne.

La novocaïne possède à peu près la même action physiologique que la cocaïne.

En injection sous-cutanée, la novocaïne n'est pas irritante, ni douloureuse, d'après Braün, à moins que la solution ait jauni par le temps (Euler).

Au point de vue de son pouvoir anesthésique, Duhot estime qu'elle se rapproche beaucoup plus de la cocaïne que la stovaïne et l'alypine. Scrini prétend que l'anesthésie produite par la cocaïne et la stovaïne est plus intense et plus durable quel que soit le titre de la solution (2 à 10 %).

Les solutions employées à 3 % provoqueraient une sensation légère de brûlure, mais passagère. R. Blondel n'est pas du même avis, la durée de l'anesthésie serait plus grande qu'avec la stovaïne et la cocaïne. En application sur l'œil, on n'observe qu'une mydriase peu marquée.

On ne rapporte pas d'accidents sérieux consécutifs à l'emploi de cet anesthésique.

Comme O. Gros (1910), qui avait déjà signalé l'influence de l'alcalinité du milieu sur le pouvoir anesthésique de la cocaïne, M. Vincent (*C. R. Soc. biol.*, 1927), à propos de la novocaïne, montrant que l'anes-

thésie est d'autant plus complète et plus durable que le milieu est plus alcalin (jusqu'au moment où la base précipite), a pu se rendre compte que l'accroissement du pouvoir anesthésique ne correspond pas à un accroissement de la toxicité. En injection intrapéritonéale et intramusculaire à des cobayes, le carbonate s'est révélé sept à huit fois moins toxique que la cocaïne. Le p. amino-benzoyl diéthylaminoéthanol, sous la forme de carbonate, est donc plus anesthésique et moins toxique que sous forme de chlorhydrate.

La toxicité de la novocaïne est plus faible que celle de la cocaïne. H. Braün n'a pas obtenu d'effets toxiques avec 0 gr. 25, chez l'homme ; de même Euler avec 0 gr. 50.

Cieszynski l'estime trois fois moins toxique que l'alypine.

Bieberfeld trouve 0 gr. 35 à 0 gr. 40 comme dose mortelle, chez le cobaye, en injection sous-cutanée, et plus de 0 gr. 25 par kilog chez le chien.

Chevalier et Scrini (*Soc. therap.*, 1906) portent la dose mortelle à 0 gr. 40 par kilog, chez le chien, en injection intrapéritonéale, et 0 gr. 20 par kilog, en intraveineuse.

Manquat dit que la stovaïne est deux fois moins toxique que la cocaïne, et la novocaïne deux fois moins que la stovaïne.

Piquand et Dreyfus ont donné une bonne étude de cette toxicité.

Ils ont mis en évidence, au cours de leurs observations, qu'elle variait suivant le titre des solutions, la vitesse de l'injection, l'animal utilisé, les tissus.

On sait que Reclus avait insisté sur ce fait qu'à dose égale une injection de cocaïne peut être innocente ou dangereuse suivant le titre de la solution injectée, la toxicité diminuant à mesure que la même quantité d'anesthésique est dissoute dans une plus grande quantité d'eau. Les auteurs sont d'accord avec lui, et ils réfutent les opinions de Heine et Lawen qui prétendent que le titre des solutions de novocaïne ne joue aucun rôle dans la production des accidents d'intoxication, ceux-ci se produisant avec les mêmes doses de l'anesthésique, quel que soit le titre de la solution.

Chez le lapin, Piquand et Dreyfus ont montré que plus la vitesse de l'injection était grande, moins élevée était la dose mortelle par kilog d'animal.

En interrompant l'injection pendant un laps de temps assez considérable, les auteurs ont pu administrer jusqu'à trois fois la dose toxique mortelle.

Des expériences effectuées sur le lapin avec des solutions à 1 p. 200, administrées par voie intraveineuse, il résulte que la dose mortelle par kilog d'animal est de 1 cgr. 83 pour la cocaïne, 1 cgr. 7 pour l'alypine, 1 cgr. 9 pour l'eucaïne B, 2 cgr. pour la tropacocaïne, 2 cgr. 7 pour la stovacocaïne (âa), 2 cgr. 83 pour la stovacocaïne (3/4), 3 cgr. pour la stovaïne, 4 cgr. 6 pour la novocaïne adrénalinée, enfin 6 cgr. 3 pour la novocaïne.

Par voie péritonéale, chez le cobaye, la dose mortelle de novocaïne est de 50 cgr. par kilog, de même lorsque l'anesthésique est additionné de XXV gouttes d'adrénaline ; tandis que celle de la cocaïne est de 8 cgr. 15 et celle de la stovaïne 19 cgr.

Un chien de 8 kilogs a reçu, en injection sous-cutanée, 2 gr. de novocaïne en solution à 1 % et XL gouttes d'adrénaline au 1/1.000° sans présenter d'accident.

En injection intrapéritonéale ou sous-cutanée, la présence d'adrénaline déterminant une vaso-constriction intense diminue la rapidité de l'absorption de la novocaïne et sa toxicité. Lorsque cette action vaso-constrictrice cesse de s'exercer, la période de toxicité de la substance est presque complètement terminée. Au contraire, en injections intraveineuses, la novocaïne et l'adrénaline passent en même temps dans le sang et arrivent au contact des centres nerveux, de sorte que leurs toxicités respectives s'ajoutent.

La novocaïne ne paraît pas irritante en solution à 1 %, si on l'utilise dans du sérum physiologique.

Une solution à 10 % est légèrement irritante et amène une congestion légère des tissus, mais passagère.

En instillations dans l'œil, elle ne provoque ni douleur, ni inflammation.

Pour Piquand et Dreyfus, la novocaïne serait le plus recommandable des anesthésiques locaux, sa toxicité, très faible, permettant l'emploi de grosses doses. Le seul inconvénient est la durée un peu courte de l'anesthésie, mais l'addition d'adrénaline la prolonge.

V. Riche et J. Arrous (*C. R. Soc. biol.*, 1915) recherchant la toxicité d'un produit succédané de la novocaïne préparée en Allemagne, la novine, et ayant expérimenté sur le lapin, ont constaté qu'en intra-

veineuse elle est quatre fois moins toxique que la cocaïne en solution à 1 p. 200 (celle-ci tue à la dose de 2 cgr. par kilog alors que la novine tue à 8 cgr.).

Lorsqu'un animal ayant reçu une dose voisine de la dose toxique survit, les auteurs ont vu qu'il fallait lui injecter, un quart d'heure après, des doses nettement supérieures à la dose toxique (aller jusqu'à 10 et 12 cgr. par kilog) pour déclancher des phénomènes d'intoxication.

Les solutions seraient plus toxiques conservées en ampoules de verre blanc ; les ampoules de verre jaune sont à préférer ; de plus, l'âge de la solution intervient.

Les accidents causés par la novocaïne sont l'effet d'une électivité de ce produit pour le centre respiratoire bulbaire. La respiration artificielle est à utiliser dans les cas d'intoxication.

L'anesthésie locale au moyen de la novocaïne serait très avantageuse, et si l'on en croit les recherches de F. Widai, P. Abrami et J. Hutinel (*C. R. Soc. biol.*, 1921, CLXXII) qui ont étudié comparativement le fonctionnement du foie à la suite de l'anesthésie chirurgicale par le chloroforme, l'éther, le protoxyde d'azote et la novocaïne, on voit que l'insuffisance protéopexique qui traduit l'insuffisance hépatique dans l'anesthésie par le chloroforme, l'éther, le protoxyde d'azote n'existe pas au cours de l'anesthésie locale par la novocaïne.

Si nous avons insisté de cette manière sur ces études toxicologiques, c'est qu'il nous a paru intéressant de comparer cette action de la stovaïne et de la novo-

caïne sur l'organisme du chien à celle déjà vue de la cocaïne d'une part, et d'autre part à celle de la larocaïne dont nous allons étudier les manifestations chez le même animal.

La larocaïne

L'étude des anesthésiques locaux a donné lieu à de nombreux travaux qui ont abouti à l'introduction en thérapeutique de nouveaux médicaments pourvus de propriétés anesthésiantes certaines, mais dont on s'est efforcé de diminuer, sinon de supprimer la toxicité.

Nous ne voulons envisager ici que les recherches synthétiques entreprises concernant les esters benzoïques ou amino-benzoïques d'amino-alcools.

Les études synthétiques qui ont été effectuées dans ce groupe d'anesthésiques locaux dont la cocaïne est le modèle et dont la novocaïne et la stovaïne sont les représentants les plus simples, ont porté tantôt sur l'acide estérifiant, tantôt sur l'amino-alcool estérifié.

Seules les modifications portant sur l'amino-alcool estérifié nous intéressent. Le plus simple des amino-alcools que l'on rencontre dans le groupe d'anesthésiques locaux étudié ici est le diéthylamino-éthanol $\text{CH}_3\text{OH}-\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ dont l'éther aminobenzoylé est la novocaïne.

Les transformations que l'on fait subir à cet amino-alcool ont consisté soit en des modifications de la

fonction aminée, qui peut être substituée de façon différente ou même faire partie d'un cycle (pyrrol, pipéridine, pipérazine, etc.), soit en des transformations du double chaînon carboné CH^2CH^2 porteurs de fonctions alcool et aminées et qui peut comporter un plus grand nombre d'atomes de carbone disposés tantôt linéairement, tantôt, le plus fréquemment, en chaîne ramifiée. Dans les deux cas, les positions respectives de ces deux fonctions peuvent être soit en 1-2, soit en 1-3.

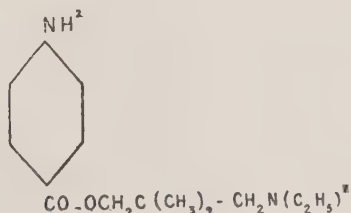
CONSTITUTION CHIMIQUE

L'anesthésique local dont nous nous sommes proposé d'étudier la toxicité résulte des transformations du double chaînon carboné dont on augmente le nombre d'atomes de carbone, c'est l'ester aminobenzoylé d'un amino-propanol 1-3 diméthylé en 2.



Ce produit est connu dans le commerce sous le nom de Larocaïne (Hoffmann-La Roche).

Comme on peut s'en rendre compte en étudiant sa formule :



la larocaïne possède. à l'opposé des dérivés ordi-

naires du groupe de la novocaïne, les fonctions alkylaminées et de l'alcool acylé en position α , γ , ce qui, d'après J. von Braün, doit influencer favorablement l'action anesthésique locale des préparations de ce genre ; de plus, elle possède un atome de carbone quaternaire ne portant plus d'atome d'hydrogène libre.

Cet ester p. aminobenzoïque du 2,2 diméthyl 3, diéthylamino 1 propanol est une substance blanche cristallisée, soluble dans quatre parties d'eau ; on l'emploie en soluté à 5 ou 10 % pour l'anesthésie de surface et à 0,25 % pour l'anesthésie par infiltration ; le pH des solutés à 1 % est de 5,9. Les solutions peuvent être stérilisées ou tyndallisées sans risque de décomposition et utilisées en badigeonnages, instillations ou injections.

PROPRIÉTÉS PHYSIOLOGIQUES

La larocaïne serait un succédané synthétique non stupéfiant de la cocaïne, elle possède un pouvoir anesthésique local supérieur à celui de la cocaïne, mais sa toxicité est beaucoup plus faible et ses effets secondaires pratiquement nuls ; elle ne détermine aucune irritation des tissus et n'aurait pas l'action mydriatique, si souvent désagréable, de la cocaïne ; enfin, malgré son effet prononcé et de longue durée, elle serait beaucoup moins toxique pour l'homme que la cocaïne et, n'offrant aucun danger d'accoutumance, ne donnerait pas lieu à une toxicomanie semblable au cocaïnisme.

Chez l'homme, on estime que l'on peut employer sans crainte d'effet nocif : 30 cc. d'une solution à 2 %, 60 cc. d'une solution à 1 %, 150 cc. d'une solution à 0,5 %.

Ce produit est présenté dans le commerce en nature ; on l'utilise à diverses concentrations : 0,25 % à 10 %.

Etant donné le peu d'action de cette substance sur le système vasculaire de l'homme ou son action vaso-dilatatrice peu prononcée, il est parfois nécessaire d'ajouter à sa solution quelques gouttes d'adrénaline en solution au millième pour obtenir l'ischémie suffisante du champ opératoire.

L'emploi de la larocaïne est indiqué dans l'anesthésie de surface et dans l'anesthésie par infiltration.

Dans l'anesthésie de surface, en oto-rhino-laryngologie, elle produit une bonne anesthésie des muqueuses, en badigeonnages aux concentrations de 5 à 10 % ; en ophtalmologie, l'anesthésie de la cornée et de la conjonctive serait supérieure à celle obtenue par instillations avec des solutions de cocaïne de mêmes concentrations : 2 à 5 %.

Pour l'anesthésie par infiltration, on préconise, suivant la nature et la durée de l'anesthésie à obtenir, des injections avec des solutions à 0,25 % à 2 %.

Les solutions aqueuses à 2 %, livrées en ampoules de verre neutre stérilisées pendant 30 minutes à 100° contiennent, par centimètre cube, 1/20° de milligramme de chlorhydrate d'adrénaline.

L'étude pharmacodynamique de la larocaïne, effectuée par Fromherz (1930) chez des animaux, à per-

mis d'avoir certaines précisions concernant l'anesthésie de surface, l'action sur le tronc des nerfs sensitifs, la toxicité en général et la toxicité après l'absorption par la vessie, le mécanisme de l'action toxique, la désintoxication, l'action vasculaire et l'irritation provoquée par cet anesthésique local.

L'auteur a comparé ses propriétés à celles de la cocaïne et de quelques-uns de ses succédanés.

L'anesthésie de surface a été expérimentée sur la cornée du lapin, en utilisant une méthode s'appuyant sur la technique de Morgenroth et de Régnier. Il en résulta que l'anesthésique fut trouvé deux fois plus actif que la cocaïne chez cet animal.

L'anesthésie de conduction étudiée sur le nerf sciatique et les nerfs sensitifs de la grenouille se montra deux fois supérieure à la novocaïne.

La toxicité générale de la larocaïne recherchée chez la souris et le lapin par injection sous-cutanée et intraveineuse se montre légèrement plus élevée que celle de la novocaïne ; comparée à la cocaïne, elle est deux fois moindre, tandis qu'en injection intraveineuse, et chez le lapin seulement, cette toxicité est plus élevée.

Si l'on établit une comparaison entre cette toxicité et l'action anesthésiante sur la cornée du lapin, on peut, d'après Fromherz, espérer un avantage thérapeutique.

Sur le cœur isolé de grenouille, la larocaïne agit qualitativement comme la plupart des autres anesthésiques (produisant aux fortes concentrations un arrêt en diastole) ; quantitativement, cinq fois plus fortement que la novocaïne.

La larocaïne, comme la plupart des préparations du groupe de la novocaïne, provoque, *in vitro*, l'hémolyse, à des concentrations qui, pratiquement, n'entrent pas en ligne de compte.

La recherche de la vitesse de résorption par la vessie et la toxicité après absorption par cet organe permet de placer la larocaïne entre la tutocaïne et l'alypine.

La larocaïne se résorbant, en général, en deux ou trois jours de 40 à 50 %.

Chez le lapin, la dose létale est de 0 gr. 4 à 0 gr. 5 par kilogramme. Lorsque la mort survient au cours de l'intoxication, elle se produit par cessation de la respiration, l'arrêt du cœur ayant lieu souvent beaucoup plus tard.

Lipschitz et Laubender (1930), étudiant l'action de la larocaïne sur la pression artérielle, ont montré que chez le lapin une injection d'une solution à 0,25 %, poussée lentement, provoque rapidement un trouble de la respiration accompagné très vite d'une lente chute de la pression sanguine.

Cette hypotension est suivie de l'arrêt du cœur environ une minute et demie après l'arrêt respiratoire.

L'injection étant interrompue après l'apparition de l'arrêt respiratoire et avant l'arrêt complet du cœur, on peut, par respiration artificielle, obtenir, après quelques minutes, le rétablissement du jeu du cœur, de la pression sanguine et finalement de la respiration normale.

Il y a donc, chez le lapin surtout, à côté d'une action sur le centre respiratoire, une action toxique sur les vaisseaux et le cœur. Chez le chat, l'action est la

même, bien que le centre respiratoire soit plus sensible aux poisons de ce groupe, que le cœur plus résistant.

La toxicité de l'anesthésique est rapidement détruite dans l'organisme. C'est ainsi que la dose létale injectée en cinq minutes et deux fois plus grande que celle injectée en quinze secondes (chez le lapin et le chat).

La dose de 15 mgr. par kilog, qui est presque mortelle, injectée par voie veineuse en 5 minutes, peut être renouvelée 45 minutes après sans provoquer d'intoxication apparente.

L'auteur a pu établir que les doses mortelles administrées par voie veineuse étaient de 10 mgr. par kilog en 15 secondes, de 15 mgr. par kilog en 30 secondes, de 22 mgr. par kilog en 5 minutes.

L'étude de Rentz et Amsler (1928) concernant l'action des anesthésiques locaux sur les vaisseaux (préparation de vaisseaux de grenouille d'après Lœwen-Trendelenburg) a montré que tous étaient vaso-constricteurs.

Cependant, si l'on perfuse la préparation avec de l'adrénaline, ils agissent comme antagonistes de celle-ci, à l'exception de la cocaïne. A concentration égale, la larocaïne est un antagoniste de l'adrénaline plus faible que la novocaïne ; ce n'est qu'avec une concentration quatre fois plus forte qu'on obtient la même vaso-dilatation.

D'après P. Werner (1930), la larocaïne, comme les autres anesthésiques locaux montre une action synergique avec l'extrait du lobe postérieur de l'hypophyse.

Par rapport à l'adrénaline, la larocaïne est donc vasodilatateur et légèrement vaso-constricteur vis-à-vis de l'extrait de post-hypophyse.

Au point de vue de l'action irritante, la larocaïne en solution à 10 et 20 % ne semble pas produire d'irritation sur la cornée de lapin.

La préparation en solution à 10 % agit comme la cocaïne, après injection intracutanée à l'oreille du lapin, elle ne produit qu'une rougeur modérée, sans aucune inflammation ou altération des tissus.

La larocaïne semble donc remplir les conditions favorables à un emploi courant en chirurgie et présenter un avantage sur les autres anesthésiques locaux.

Au point de vue clinique, des essais ont été entrepris, qui ont donné de bons résultats, si l'on en croit le professeur Cavalié (1931), de Bordeaux, qui a étudié l'action de ce médicament en stomatologie. Cet auteur a utilisé le produit en solution à 2 % renfermant 1 goutte de chlorhydrate d'adrénaline à 1 % par centimètre cube. Il a pratiqué des injections dans la muqueuse ou la sous-muqueuse en vue d'extraction, d'esquillements ou de curetage alvéolaire sur de nombreux patients des deux sexes et de tout âge, sauf chez des enfants de moins de 7 ans.

Pour obtenir l'anesthésie régionale soit de l'arcade alvéolo-dentaire supérieure, soit de l'arcade inférieure, il dut faire dix injections autour des branches du trijumeau. La sensibilité à la douleur est établie au bout de deux minutes dans le cas d'injection intramuqueuse ou sous-muqueuse et après six à huit minutes à la suite d'injection autour des troncs nerveux.

Les divers modes de sensibilité sont atteints dans un ordre sensiblement le même qu'avec les autres anesthésiques locaux. Quelques minutes après l'injection, la douleur s'émousse superficiellement ; le patient a l'impression que la région soumise à l'action du médicament est gonflée, engourdie, puis disparaissent la sensibilité au froid et à la douleur superficielle des tissus mous. La sensibilité douloureuse à la piqûre profonde, osseuse, ainsi qu'à la luxation et à l'arrachement d'une dent ou d'une racine est plus lente à disparaître, il faut attendre 3 à 4 minutes après l'injection locale, huit minutes au moins après l'injection autour d'un tronc nerveux.

La sensibilité au toucher ne disparaît jamais complètement, pas plus que la sensibilité aux réflexes d'ordre sympathique ou parasympathique. Par contre, les réflexes somatiques disparaissent avec la disparition totale de la douleur.

L'auteur a observé une mydriase assez prononcée en même temps qu'un léger ralentissement du pouls.

Quand le réflexe oculo-cardiaque du patient est positif avant l'injection, on observe toujours au bout de quelques minutes après l'injection un ralentissement des battements du cœur et du pouls, ce ralentissement augmente un peu au moment de la luxation ou de l'extraction.

Quand le R. O. C. n'est pas perceptible avant l'injection, il y a quand même après l'injection un léger ralentissement. On observe de la pâleur de la face, plutôt que de la rougeur ; quelquefois des réflexes sécrétoires, sudoraux ou salivaires.

Jamais l'auteur n'a enregistré, après plusieurs injections locales ou autour de troncs nerveux, d'hypothermie, de shocks, d'états syncopaux, ni même subsyncopaux ; pas même d'anxiété, ni de pâleur exagérée avec sueurs froides.

L'étude de la pression artérielle avant et après l'injection de l'anesthésique ne donne pas de renseignements dignes d'être retenus.

La durée d'action varie entre cinq et six heures. Au bout de ce temps, la sensibilité à la douleur profonde et la sensibilité aux réflexes somatiques réapparaissent ; puis la sensibilité au froid ; la sensibilité au chaud, enfin la sensibilité au chatouillement et à la douleur superficielle. La sensation de gonflement et d'engourdissement réapparaît plus ou moins tardivement et peut persister une journée entière.

L'action anesthésique est constante, que l'injection soit pratiquée dans une muqueuse saine ou en tissu enflammé ; néanmoins il vaut mieux éviter les injections lorsque les muqueuses sont le siège d'un processus inflammatoire aigu ou chronique.

La larocaïne ne semble pas influencer la vitalité des tissus. On n'a jamais constaté de retard à la cicatrisation à la suite d'injection de l'anesthésique, sauf dans le cas où les tissus sont le siège d'un processus inflammatoire préalable. Jamais l'auteur n'a enregistré d'œdèmes, de complications inflammatoires, ni d'hémorragies primitives ou secondaires. De cette étude, le professeur Cavalié conclut que la larocaïne serait susceptible de rendre les plus grands services aussi bien en stomatologie qu'en chirurgie générale, par sa rapi-

dité insensibilisatrice, sa durée et sa constance d'action et par son inocuité, tout au moins chez les adolescents, chez les adultes et même chez les vieillards.

D'après K.-W. Merz (1932), la larocaïne s'est montrée le meilleur des succédanés de la cocaïne en otorhinolaryngologie. Son action est deux fois plus forte ; pour les grandes interventions, l'action est encore suffisamment profonde. En chirurgie, on peut utiliser ce nouvel anesthésique pour les grandes opérations (thoracoplastie, laparotomie) avec succès.

Etude toxicologique de la larocaïne chez le chien

(Observations personnelles)

« Les faits seuls sont réels et il faut s'en
rapporter à eux d'une manière entière
et exclusive. »

Claude BERNARD.

Nous nous sommes proposé d'étudier la toxicité de ce produit chez le chien.

La drogue a été introduite dans l'organisme soit par la voie veineuse, soit par la voie sous-cutanée, sous forme de solution à différentes concentrations (2 % et 10 %), en utilisant des doses variables.

Nous avons observé les phénomènes apparents résultant de cette administration.

Toutes les fois où nous avons eu à enregistrer la mort des sujets, nous en avons systématiquement pratiqué l'autopsie.

A. — Etude de la toxicité par voie veineuse

Dans la majorité des cas, les injections ont été faites dans la veine saphène externe. Lorsqu'il nous est ar-

révisé de déroger à cette règle, en raison de circonstances particulières, nous l'avons mentionné dans notre exposé.

1° EMPLOI DE SOLUTION A 10 % :

Pour nous permettre d'administrer aux sujets une quantité assez grande du produit à étudier, sous un volume relativement faible, une solution à 10 % fut préparée de la façon suivante :

Pour 100 cc. de solution, on a dissout :

10 gr. du principe actif ;

0 gr. 6 de chlorure de sodium ;

0 gr. 5 d'acétone bisulfite de soude, dans 90 cc. d'eau distillée tiède.

Puis il a été ajouté 0 cc. 50 d'acide chlorhydrique filtré, à 0,5 % et l'on a complété à 100 cc. avec de l'eau distillée. Le pH de la solution étant d'environ 4,4.

La solution ainsi obtenue fut mise dans des ampoules d'environ 10 cc. stérilisées par chauffage à 100°, pendant 15 minutes.

Dans cette solution, la concentration de NaCl à 6 ‰ a été conservée, mais la quantité d'acétone bisulfite n'a pas été augmentée proportionnellement à la quantité de substance active, car le préparateur a pensé qu'une partie, sinon la totalité de ce produit était destinée à protéger contre l'oxydation l'adrénaline qui est généralement ajoutée. C'est pourquoi, ne sachant pas si la substance anesthésique devait être également protégée contre l'oxydation, l'acétone bisulfite n'a pas été complètement supprimé et le préparateur a choisi une solution intermédiaire en

réduisant l'acétone bisulfite de 1 gr. à 0 gr. 50, c'est-à-dire ramenant de 10 % à 5 % la quantité d'anesthésique utilisée. Enfin l'acidité de la recette fut laissée pour éviter une altération ultérieure de la préparation, le verre des ampoules la contenant n'étant pas rigoureusement neutre.

Sur une série de chiens, nous avons observé les phénomènes apparents résultant de l'action sur l'organisme de la drogue introduite par voie veineuse, à des doses variables, allant de celle qui provoque la mort à celle qui ne détermine aucun trouble manifesté, visible.

Nous relatons dans ce travail toutes les expériences effectuées dans ce but.

EXPERIENCE I

Un chien âgé de 3 ans, pesant 7 kgs, non à jeun, en assez bon état d'embonpoint, reçut dans la veine saphène externe droite 100 cgr. de la solution à 10 %, soit 14 cgr. 28 environ de larocaïne par kg. L'injection fut poussée lentement et n'était pas achevée que l'animal succombait brusquement, après avoir présenté un simple raidissement à peine perceptible des membres et un relâchement du sphincter anal.

L'autopsie pratiquée immédiatement après la mort du sujet ne révéla rien d'anormal, aucune lésion organique, le cœur, notamment, ne présentait pas traces d'endocardite.

L'urine prélevée dans la vessie et analysée n'a pas montré l'existence d'albumine.

EXPERIENCE II

Un deuxième chien, âgé de 18 mois, du poids de 11 kg. 500, non à jeun, en bon état de santé, mais présentant une légère

mydriase et une exophtalmie peu prononcée, reçut dans les mêmes conditions que le précédent une injection intraveineuse de 7 cgr. 14 du produit par kg., c'est-à-dire une dose inférieure de moitié à celle qui venait de provoquer une mort si foudroyante chez le premier sujet.

13 h. 05. — Injection. — Au cours de celle-ci, on observe une accentuation très marquée de la mydriase et de l'exophtalmie déjà notées, en même temps qu'une accélération des battements cardiaques allant jusqu'à 170 et 190 à la minute.

Le sujet reste, après l'intervention, les membres raidis, la bouche ouverte, la langue pendante, laissant écouler abondamment sa salive. Toute tentative pour modifier la position des membres reste vaine. Essaye-t-on, par exemple, de replier l'avant-bras sur le bras, le membre, mû comme par un ressort, reprend sa direction initiale dès qu'on l'abandonne à lui-même. Le réflexe d'occlusion palpébrale, par attouchement de la cornée, est aboli, la respiration semble demeurer normale.

13 h. 30. — Le sujet, toujours en décubitus latéral, vomit très abondamment, puis se livre à des mouvements de déglutition et se lèche les lèvres. Le réflexe oculo-palpébral semble reparaitre légèrement, la salivation est toujours abondante, la respiration normale. Bientôt l'animal fait entendre des grognements et se livre à des mouvements de mastication intenses pendant cinq minutes environ.

13 h. 40. — Le sujet semble, par son rythme respiratoire, sous l'influence d'un anesthésique général, sans toutefois présenter la résolution musculaire, et l'aspect des membres qui sont raidis rappelle l'attitude d'un animal intoxiqué par la strychnine.

13 h. 55. — Nouveaux mouvements de mastication très intenses avec grognements sourds et cris par intermittence.

14 h. à 14 h. 30. — Mouvements convulsifs de la tête et de toute la région cervicale ; la respiration est toujours normale, mais avec une expiration bruyante.

14 h. 45. — Les mouvements de mastication recommen-

cent ainsi que les grondements, les membres postérieurs paraissent plus souples et le sujet commence à les mouvoir, à les replier.

15 h. 15 à 15 h. 30. — La colonne vertébrale forme une convexité plus marquée en même temps qu'on enregistre des convulsions rythmiques secouant tout le corps de l'animal, et du tremblement des pattes.

15 h. 55. — Le sujet se tient en décubitus sterno-abdominal, portant continuellement la tête à droite et à gauche, d'un mouvement spasmodique. Son regard est fixe, immobilisé, la bouche entr'ouverte, les yeux hagards.

16 heures. — L'animal fait des essais répétés pour se remettre debout sur les quatre membres, mais il tombe à la renverse, roule mollement sur lui-même ; enfin il réussit à reprendre le décubitus sterno-abdominal.

Bientôt il arrive à se déplacer en se traînant, les membres fléchis et titubant.

16 h. 10. — Les yeux fixes, hagards, en mydriase intense, le sujet se déplace sans arrêt, paraissant ne pas voir, flairant les obstacles, mais se heurtant le nez violemment contre eux.

16 h. 25. — Les mouvements de mastication réapparaissent.

16 h. 45. — Dans ses déplacements continuels, titubant, il tombe à la renverse, se débat énergiquement et parvient à se relever.

17 h. 10. — Même état d'ataxie, d'amaurose.

On observe de la pâleur des muqueuses buccales, de la langue, les oreilles sont pâles, plus froides que normalement, la conjonctive oculaire palpébrale semble aussi plus pâle que normalement. Les mouvements des mâchoires recommencent.

17 h. 25. — Vomissement alimentaire et spumeux très abondant. L'animal est reconduit à sa cage, il semble toujours agité, mais plus conscient. Il paraît mieux.

Le lendemain, le sujet est complètement revenu à son état initial, il mange sa soupe avec appétit, et le soir est retrouvé très gai.

Par la suite, cet animal ayant été sacrifié après utilisation

pour une expérience de physiologie, l'autopsie révéla la présence d'une hypertrophie thyroïdienne avec goîtres accessoires qu'un examen histologique montra être un goitre exophtalmique.

L'exophtalmie et la tachycardie constatées avant le début de l'expérience ajoutent à la précision du diagnostic de maladie de Basedow.

Par ailleurs, les organes thoraciques et abdominaux sont sains ; les articulations carpiennes et tarsiennes sont peut-être un peu plus volumineuses que normalement, mais l'examen ne fut pas assez soigneux pour que l'on puisse affirmer qu'il y ait rachitisme.

Pour confirmer l'innocuité de la dose utilisée, nous avons renouvelé l'expérience sur un sujet de même âge, pesant 17 kgs, non à jeun, en bon état de santé.

EXPERIENCE III

L'injection de 10 cc. de solution à 10 %, soit une dose de 5 cgr. 88 par kg., par conséquent un peu inférieure à la précédente, fut pratiquée dans les mêmes conditions de durée et de lieu (saphène externe). Au cours de celle-ci, l'animal déféqua, présenta quelques rares et très légères contractions cloniques, puis devint flasque, inerte (à peine subsistait-il un léger frémissement de la langue, visible à travers la bouche restée entr'ouverte) et succomba.

L'autopsie ne permit de déceler aucune lésion organique susceptible d'expliquer la mort, le cœur droit présentait peut-être une très légère dilatation, néanmoins, les poumons, le foie sont normaux. On ne trouve pas trace d'albuminurie. L'encéphale offre une vascularisation assez marquée, mais normale.

De tels résultats semblent assez surprenants. Alors qu'une dose de 7 cc. 14 par kg permet la survie d'un sujet, après une longue période de troubles, il est

vrai, une dose voisine, même plus faible, provoque une mort rapide, foudroyante, et nous allons voir que des doses encore moins élevées sont mortelles dans la plupart des cas.

EXPERIENCE IV

Un chien assez âgé, pesant 20 kgs, à jeun, toutefois d'assez mauvais état général, amaigri, atteint d'une dermatose vraisemblablement non parasitaire, présentant des traces d'albumine dans ses urines, qui sont jaune pâle et dépourvues de glucose, à température rectale de 39°2, succombe brusquement à la fin d'une injection intraveineuse de 5 cgr. de larocaïne, par kg., sans autres signes extérieurs qu'un raidissement de tous les membres.

A l'autopsie, on constata dès l'ouverture des cavités thoracique et abdominale l'existence d'une petite quantité de sérosité citrine ; les poumons étaient normaux.

Le cœur présentait un ventricule droit dilaté, avec présence de légères lésions d'endocardite sur la valvule tricuspide et une hypertrophie du ventricule gauche dont la valvule mitrale portait quelques végétations d'endocardite.

Le rein était un peu congestionné ainsi que le pancréas et l'intestin grêle en certaines de ses portions. Enfin l'urine prélevée dans la vessie, de coloration jaune foncée, contenait des traces d'albumine.

On a poursuivi les expériences avec des doses voisines, mais légèrement inférieures.

EXPERIENCE V

Un premier chien de 21 kgs, âgé de 4 ans, en très bon état de santé et d'embonpoint, à température rectale de 38°5, a reçu dans la veine saphène 4 cc. 76 de larocaïne par kg.

19 h. 10. — Dès la fin de l'injection, l'animal qui reste en décubitus latéral complet, se raidit en opisthotonos et défèque, il offre ainsi très bien l'aspect d'un cadavre de chien mort d'intoxication strychnique. On note une brusque mais légère exophtalmie et mydriase, la bouche est entr'ouverte. Des mouvements convulsifs du cou et de la tête apparaissent ainsi que du larmoiement, de la salivation et des mouvements des mâchoires ; le réflexe oculo-palpébral par attouchement de la cornée est moins sensible.

19 h. 25. — L'animal fait des mouvements de happer avec sa tête, comme s'il voulait attraper des mouches ; il y a toujours contractures des muscles des membres ; la température rectale prise dans les mêmes conditions qu'au début est de 38°2.

19 h. 45. — Le sujet qui est dans le même état, ne montre aucune sensibilité à la piqûre, en quelque point du corps que l'on porte ces excitations douloureuses (tronc, membres, extrémité des doigts, espaces interdigités, muqueuse gingivale, langue, etc.). Le réflexe cornéen est difficile à provoquer ; les mouvements des mâchoires sont très violents.

20 h. — La température rectale est de 36°9, le sujet semble réagir à la piqûre du bout du nez, mais la sensibilité est abolie par ailleurs.

20 h. 30. — Des contractions des membres postérieurs et des fléchissements des antérieurs apparaissent. L'amaurose persiste, mais le réflexe palpébral se produit, si on l'excite par attouchement des cils.

20 h. 40. — L'animal fait des mouvements de flexion des membres antérieurs et les projette en avant, en même temps qu'il se livre à des gestes de préhension avec la bouche et qu'il contracte ses postérieurs par intermittence.

A plusieurs reprises, le sujet essaie de redresser la tête. Bientôt apparaît un tremblement léger et passager de tout le corps.

20 h. 50. — Encore aucune réaction du sujet aux excitations douloureuses, mais le fait que l'animal tourne la tête,

dirigeant ses regards manifestement vers la région de son corps que l'on explore avec l'objet piquant, prouve que la sensibilité tactile persiste, vaguement peut-être, mais persiste.

D'autre part, l'absence de réflexe oculo-palpébral par l'approche d'un objet de l'œil, démontre que le sujet ne voit pas.

C'est à peine si l'on peut provoquer ce réflexe d'occlusion palpébrale par attouchement de la cornée.

La température rectale atteint 36°3.

21 h. — L'animal s'est placé en décubitus sterno-abdominal et effectue de côté et d'autre des balancements de la tête qui font osciller tout le corps sur le sternum.

L'observation dut être abandonnée.

Le lendemain matin, on trouve des traces de miction assez abondante et de vomissement qui ont eu lieu pendant la nuit ; le sujet est revenu à son état initial, il est gai, très vif, sa démarche est normale.

Il nous a été donné de constater quinze jours après que son état de santé était tout à fait satisfaisant.

EXPERIENCE VI

Un deuxième sujet, une chienne fox, de 9 kgs 500, en bon état d'embonpoint, mais âgée de 10 ans environ (température rectale 39°), reçut la même dose de 4 cgr. 76 par kg. et succomba dès la fin de l'injection, en poussant quelques plaintes.

EXPERIENCE VII

Enfin un troisième chien, de 9 ans, pesant 12 kilos, mais atteint depuis une quinzaine de jours d'une paralysie motrice d'un membre postérieur, résultant d'une lésion d'origine traumatique du sciatique poplité externe, néanmoins en bon état de santé et très vif (temp. rectale, 39°2), succomba à la suite de l'administration par voie veineuse de 4 centigr. 16

par kg. de larocaïne, après avoir présenté des contractions toniques et cloniques des membres, des mouvements intenses de mastication, enfin un raidissement général de tout son corps suivi d'un état de flaccidité.

Avant la mort, qui arrive en quelques minutes, on avait pu observer une forte mydriase, l'abolition du réflexe cornéen et l'affaiblissement de battements cardiaques.

A l'autopsie, il ne fut trouvé qu'un cœur dilaté et une légère endocardite mitrale ; les autres organes, poumons et foie notamment, étaient normaux.

Comme on le voit, les doses de 4 cc. 76 et 4 cc. 16 par kg sont mortelles dans la plupart des cas ; néanmoins elles semblent dangereuses surtout pour les sujets âgés, plus ou moins atteints d'affection cardiaque.

Nous avons cherché à enregistrer les effets obtenus avec l'emploi de doses moindres encore.

EXPERIENCE VIII

C'est ainsi que l'on administra à une chienne, âgée de 11 ans environ, du poids de 16 kilos, non à jeun, légèrement atteinte d'une dermatose parasitaire et dont la température rectale s'élevait à 38°6 au début de l'expérience, 3 centigr. 2 de larocaïne par kilo.

(Malheureusement, par suite de réaction de la part du sujet, l'injection eut lieu en partie par voie sous-cutanée.)

13 h. 30 (20 minutes après l'injection) : L'animal manifeste des signes d'inquiétude, d'anxiété, puis se déplace, marchant avec difficulté (incoordination des mouvements, titubations, entrecroisement des pattes, hyperflexion des membres, parfois imminence de chute), il semble éprouver un impérieux besoin de marcher.

13 h. 40 : Vomissement alimentaire assez abondant avec spumosités.

13 h. 50 : L'incoordination de la marche persiste, accompagnée de chutes fréquentes. Plus de sensibilité à la piqûre.

14 h. 20 : Des mouvements de manège, à droite, apparaissent, le pivotement se faisant sur les postérieurs ; ainsi que d'incessants mouvements de déglutition de salive.

L'animal ne répond pas à l'appel. La projection accidentelle d'un linge blanc dans son voisinage, détermine chez lui des sursauts brusques et exagérés.

14 h. 35 : Miction abondante.

15 heures : La piqûre des membres ou d'un point quelconque du corps provoque une contraction ; le sujet semble hyperesthésié.

(De 14 h. 15 à 15 h. 15 environ, les mouvements de marche n'ont pas cessé.)

15 h. 25 : L'animal répond à l'appel, il semble avoir recouvré sa conscience. La sensibilité à la douleur, bien qu'encore un peu émoussée, est reparue, car des piqûres donnent lieu à quelques réactions de la part du sujet.

15 h. 50 : La démarche étant revenue à la normale, on abandonne l'observation. La période d'excitation dura environ une heure.

EXPERIENCE IX

Un chien de 6 ans environ, du poids de 17 kilos, en bonne santé (température rectale : $38^{\circ}1$), reçut 2 centigr. 3 de l'anes-thésique, par kilo, dans la veine saphène gauche.

A 13 h. 20 : Dès la fin de l'injection, le sujet se raidit en opisthotonos. (L'exophtalmie et la mydriase sont accusées par rapport à l'état initial des pupilles.) et reste en décubitus latéral complet.

13 h. 30 : La température rectale n'est pas modifiée ; l'agitation commence : on observe des mouvements de la tête et du cou, des contractions des membres antérieurs, la tête vient

frapper violemment le sol. A la phase de repos qui succède, les quatre membres sont rassemblés et l'animal fait entendre quelques aboiements.

13 h. 40 : Le sujet se roule, on note des contorsions et un peu de ptialisme.

13 h. 50 : Il essaie de se mettre debout mais culbute. La sensibilité à la piqure est abolie. Rapidement la station debout devient possible, puis

14 h. 20 : la marche, malgré quelques titubations : tremblements des muscles fessiers.

14 h. 35 : La température rectale s'est élevée : 39°6.

15 h. 30 : La marche est devenue normale, plus aucun signe d'ataxie locomotrice. Température rectale : 39°4.

Dans cette observation nous avons constaté une élévation de la température rectale du sujet de 1°5, au cours de la période d'intoxication, soit en l'espace d'une heure un quart, alors que dans une expérience précédente nous avions enregistré une chute notable de cette température (2°2) en un laps de temps à peu près équivalent. Sans doute cette tendance à l'hyperthermie, dans la dernière observation, est-elle reliée à l'agitation intense qui a présidé à la crise ?

Si l'on diminue encore la dose de larocaïne à injecter, on observe encore à peu près les mêmes phénomènes, mais ceux-ci ont une moindre intensité.

Nous avons utilisé de telles doses plus faibles pour étudier l'action intime du produit anesthésique sur la tension artérielle.

EXPERIENCE X

Une chienne âgée de 11 ans, pesant 14 kgr. 500, soumise un mois environ auparavant à l'expérimentation du produit et ayant survécu à la dose de 3 cgr. 2 par kilo, introduite de la façon défectueuse dont nous avons déjà parlé plus haut,

puis quelque temps après, ayant subie dans l'intervalle un choc colloïdoclasique déterminé par une injection de peptone en vue d'une recherche expérimentale spéciale, reçut dans la jugulaire 1 cgr. 3 de larocaïne par kilo. Immédiatement on a noté une chute de la pression artérielle, le pouls devint petit et rapide, puis la pression remonta, sa moyenne correspondant à peu près au maximum des amplitudes avant l'injection.

Au bout d'un moment l'animal fit quelques brusques contractions qu'il recommença de temps en temps. On a observé du larmolement.

Une deuxième injection d'une dose supérieure (3 cgr. 44 par kilo) est pratiquée. Durant celle-ci on observe une nouvelle chute de la pression artérielle, comme précédemment, puis nouvelle ascension progressive jusqu'au niveau initial, cependant que le sujet présente des contractions qui, bientôt, sont plus marquées, télaniformes, de la salivation, un raidissement spasmodique des membres comme dans l'intoxication par la strychnine (tracés I et II).

L'animal fut sacrifié ensuite par la strychnine. L'autopsie ne révéla rien d'anormal. Le cœur ne présentait pas de lésion d'endocardite. Les poumons étaient sains ; on ne put mettre en évidence qu'un peu d'emphysème du médiastin antérieur.

D'autres études de l'action de la larocaïne sur la tension artérielle furent réalisées dans les mêmes conditions, mais en utilisant de plus faibles doses.

Bien que les résultats obtenus soient identiques, nous devons exposer les circonstances dans lesquelles nous avons effectué ces observations, les chiens utilisés n'étant pas, dans tous les cas, des sujets « neufs ».

Nous avons vu déjà que l'organisme de l'animal employé dans l'expérience précédente avait eu à subir certaines perturbations.

EXPERIENCE XI

Une chienne âgée de 1 an, pesant 9 kilos, ayant reçu par voie veineuse une injection de sang total d'un chien (25 cc. environ), puis une égale quantité de sang total de ce même chien quelques minutes après qu'on ait administré à ce dernier, par voie parentérale, une solution de peptone lui déclanchant un choc, reçut 2 cgr. 2 de larocaïne, par kilo, dans la jugulaire.

EXPERIENCE XII

Un chien de 5 ans, du poids de 16 kilos (utilisé trois mois auparavant pour l'étude de l'action de la larocaïne et ayant survécu à une dose de 4 cgr. 76 par kilo, puis ayant reçu du sang total d'un autre chien, enfin quelques minutes après, du sang de choc peptonique du même chien), a reçu, dans la jugulaire, 1 cgr. 85 de larocaïne par kilo (tracé III).

EXPERIENCE XIII

Enfin un chien de 6 ans, 16 kilos, utilisé un mois auparavant avec une dose de 2 cgr. 3 du produit anesthésique par kilo, administrée par voie veineuse et ayant présenté le jour précédent un choc colloïdologique consécutif à une injection intraveineuse de peptone, reçut 1 cgr. 85 de larocaïne par kilo dans la jugulaire. On nota par la suite une exophtalmie très marquée et des contractions tétaniformes suivies d'une période calme (tracé IV).

Pour l'étude de l'action de la larocaïne sur la circulation, nous avons enregistré simultanément le pouls et la pression carotidienne au moyen du kymographe de Ludwig conjugué au sphygmoscope de Chauveau.

La vivisection comprenant la mise à nu des vaisseaux cervicaux : jugulaire et carotide était effectué rapidement sous pulvérisation locale de chlorure d'éthyle, puis le bout central de la carotide était relié au kymographe.

On enregistrait les tracés de pression et de pouls avant toute injection, puis on comparait l'allure des courbes kymographiques.

Nous avons toujours constaté qu'aux doses de 1 ctg. 85, 2 ctg. 2, 4 ctg. 81 (celle-ci administrée en deux temps à une dizaine de minutes d'intervalle), il se produisait dans les secondes qui suivaient l'injection une chute assez brusque de la pression artérielle durant une dizaine de secondes, puis une ascension progressive jusqu'à atteinte du niveau initial. Les oscillations présentent moins d'amplitude, témoignant d'un pouls petit et rapide. Après une dizaine de minutes, la courbe kymographique ne se modifiant pas, on renouvelle l'injection, on observe alors le même phénomène, même chute suivie du même progressif relèvement, dans des intervalles sensiblement égaux.

*Résultats des expérimentations avec la solution à
10 % administrée par voie intraveineuse*

Les doses de 14 ctg. à 7 ctg. par kg sont mortelles. Le cas de survie constaté avec 7 centigrammes par kg et après une longue période d'intoxication, semble exceptionnel (Expérience II). Il s'agissait d'un sujet atteint de maladie de Basedow ; or on pourrait peut-être expliquer l'issue heureuse de la crise par l'existence d'un état hypersympathicotonique.

C'est la constatation du rôle important joué par le système organo-végétatif dans l'intoxication cocaïnique et signalé par certains auteurs qui nous a incité à persister dans notre hypothèse.

L. Backman et Hakan Rydin (*C. R. Soc. Biologie*, XCV, 1926, p. 1050-1052) ont, en effet, réussi à renforcer de façon considérable expérimentalement la toxicité de la cocaïne, chez le chat, par une forte vago-tonie, et ils considèrent les résultats qu'ils ont obtenus comme importants pour la compréhension des intoxications mortelles chez l'homme, au moyen des doses de cocaïne qui, par ailleurs, se trouvent bien au-dessous du degré de toxicité nécessaire pour entraîner la mort

D'autre part, on sait l'influence que l'on attribue aujourd'hui aux variations de la réserve alcaline sur les actions pharmacodynamiques, que ces modifications soient provoquées par certains états pathologiques ou qu'elles soient réalisées expérimentalement soit par l'introduction d'acides ou d'agents acidosiques, c'est-à-dire d'ions H qui ont pour effet de di-

minuer la réserve, soit encore par diverses hormones (adrénaline, thyroxine).

Il est regrettable que nous n'ayons pas cherché à explorer l'état du système organo-végétatif de l'animal, l'étude du R. O. C., par exemple, avant et après l'expérimentation nous aurait peut-être permis de préciser cette question.

Les animaux soumis à l'action des doses fortes de larocaïne en solution à 10 %, administrée par voie intraveineuse et qui ont survécu (7 ctg. 14 par kg) présentent dès la fin de l'injection une forte exophtalmie, de l'accélération cardiaque et une mydriase intense. Le sujet reste en décubitus latéral complet et se livre à des mouvements de mastication violents, des mouvements convulsifs de la tête, pousse des cris; ces phénomènes d'excitation sont entrecoupés de phases de sédation, puis, vers la fin de la crise, les sujets essaient de se redresser, titubent, semblent éprouver un besoin impérieux de marcher comme mus par une force impulsive irrésistible ; enfin la crise se termine par des vomissements, des mictions et la conscience du sujet réapparaît en même temps qu'une meilleure stabilité.

Cette période d'intoxication s'est montrée d'une durée presque toujours égale chez les différents animaux observés (4 h. 30 à 5 h.) ; pendant celle-ci on notait fréquemment une disparition de la sensibilité douloureuse (une fois seulement on a remarqué la persistance de la sensibilité tactile, cette dissociation des sensibilités douloureuse et tactile a été constatée dans l'intoxication cocaïnique chez l'homme, par Déjérine).

Le tableau symptomatologique offert par les animaux soumis aux doses voisines de 4 ctg. par kg. est moins alarmant, la période d'intoxication est relativement plus courte (2 à 3 heures), les sujets présentent à peu près les mêmes signes d'excitation, d'ataxie, une phase de décubitus plus courte, enfin un plus rapide retour à l'état normal ; la température semblerait s'élever pendant cette période.

Ces doses déterminant encore chez les animaux des troubles très nets, doivent être considérés comme toxiques et mortelles dans certains cas, surtout pour les sujets âgés, plus ou moins porteurs de lésions cardiaques.

Enfin les doses voisines de 2 ctg. 2 par kg, encore toxiques, inframortelles doivent être considérées comme limites au delà desquelles la mort est certaine.

(Nous n'avons pu utiliser l'observation recueillie en employant une dose de 2 ctg. par kg et mentionnée à titre documentaire, car on ne peut affirmer si l'absorption du médicament a eu lieu par voie veineuse ou par le conjonctif sous-cutané.)

Il est assez difficile d'expliquer l'hypothermie rencontrée au cours de l'intoxication chez un des sujets observés, cette chute progressive de la température n'étant pas en rapport avec la durée des périodes de sédation qui alternaient avec les phases d'excitation. D'autre part, dans d'autres expérimentations où l'on ne trouve pas de phénomènes convulsifs plus intenses, on note de l'hyperthermie.



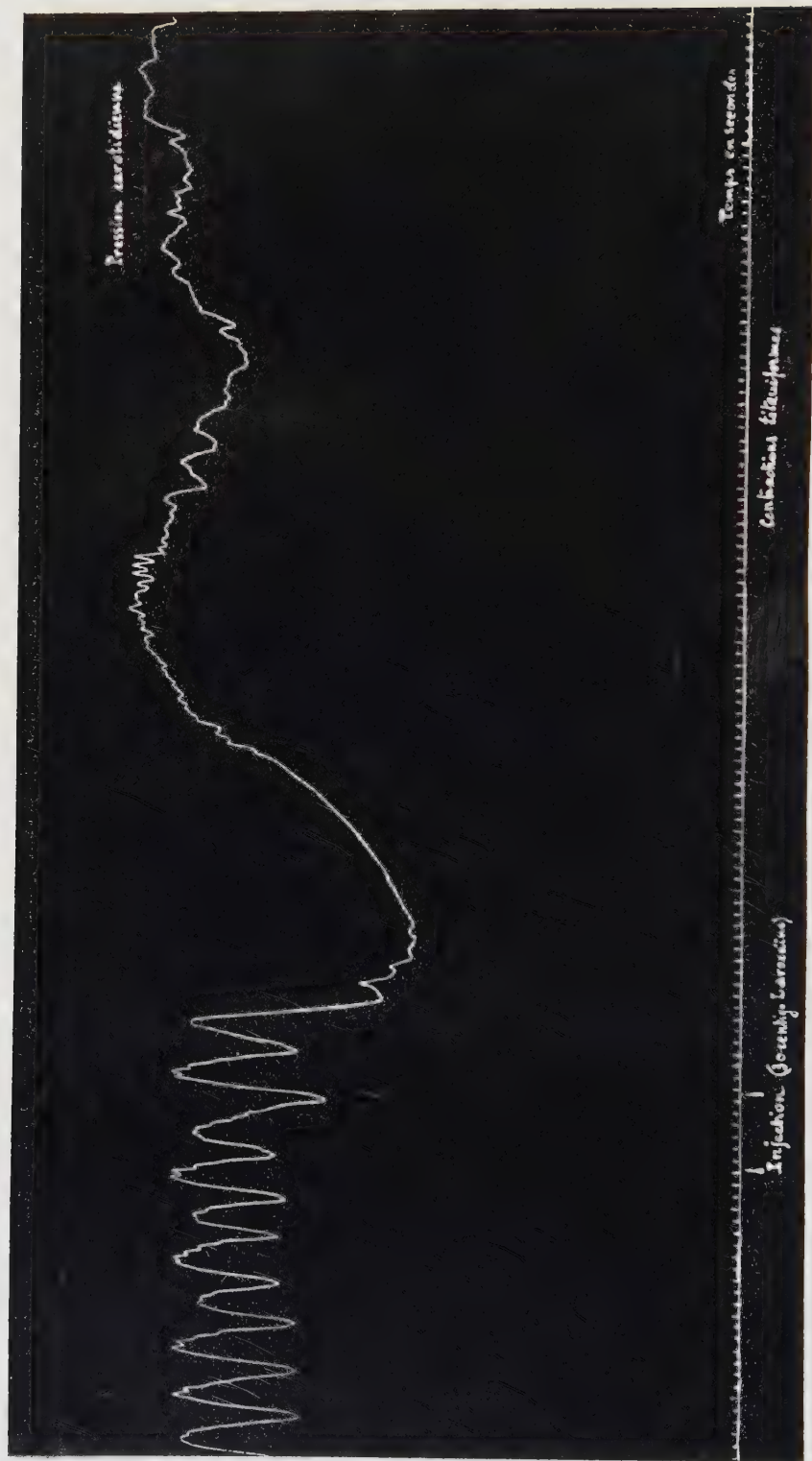
TRACÉ I. — Injection intraveineuse de 20 centigrammes de Larocaine en solution à 10 %
(Expérience X : Chienne 12 ans, 14 kgs 500)



TRACÉ II. — Injection intraveineuse de 50 centigrammes de Larocaine en solution à 10 %
(Expérience X : Chienne 12 ans, 14 kgs. 500g)



TRACÉ III. — Injection intraveineuse de 30 centigrammes de Larocaïne en solution à 10 %
(Expérience XII : Chien 5 ans, 16 kgs)



TRACÉ IV. — Injection intraveineuse de 30 centigrammes de Larocaine en solution à 10 %
(Expérience VIII ; Chien 6 ans, 16 kgs)

2° EMPLOI DE SOLUTION A 2 %.

La solution à 2 % étant livrée dans le commerce en ampoules de 1 cc., on nous prépara, pour la commodité de l'emploi, 500 cc., sans adrénaline, de la manière suivante : On dissout :

10 gr. de substance active ;

3 gr. de chlorure de sodium ;

0 gr. 5 d'acétone bisulfite de soude, dans 450 cc. d'eau distillée.

On ajoute 2 cc. d'acide chlorhydrique à 0,5 % filtrée et on complète à 500 cc. avec de l'eau distillée.

Le pH de la solution étant d'environ 4,4, la solution (mise dans deux ampoules de 250 cc.) fut stérilisée par un chauffage de 15 minutes à 100°.

Etant donné l'absence d'adrénaline, la quantité d'acide chlorhydrique a été réduite très légèrement en prenant 2 cc. au lieu de 2 cc. 5.

Nous avons procédé avec cette solution dans les mêmes conditions qu'avec la solution à 10 %. Nous allons exposer chacune des observations réalisées en utilisant des doses variées d'anesthésique et nous verrons que les résultats obtenus sont à peu près superposables.

EXPERIENCE XIV

Un chien, âgé de 1 an environ, pesant 6 kilos, d'assez bon état général (bien qu'ayant reçu la veille, par voie veineuse, une solution de peptone, puis au cours du choc hémoclasique consécutif, ayant subi des prélèvements de sang aux fins de numérations globulaires, à une des veines fémorales après isolement et ligature de celle-ci, température rectale 38°7);

reçut dans la veine saphène 5 cgr. par kilo de larocaïne à 2 % et succomba à la fin de l'injection après avoir présenté un raidissement de tous les muscles, un opisthotonos marqué et quelques contractions toniques et cloniques des membres postérieurs, enfin des frémissements légers de la langue et de la lèvre inférieure. La résolution musculaire n'apparut que vingt minutes après la mort.

L'autopsie montra un cœur normal, des poumons également sains. On ne notait que de la congestion hémorragique de la portion rectale de l'intestin ; la vessie était très distendue par de l'urine.

On sait qu'au cours du choc anaphylactique, il se produit une chute du pH et de la réserve alcaline, de nombreux auteurs l'ont constaté expérimentalement. (Le pH en biologie : M. Verain et J. Chaumette, 1930.) De même dans les chocs peptonique, protéinique, les auteurs trouvent un abaissement du pH et de la réserve alcaline.

Or, les animaux ayant reçu par voie veineuse une solution de peptone et par conséquent en état de choc, se trouvent vraisemblablement dans des conditions dont il y aurait lieu de tenir compte dans les conclusions sur la toxicité de la larocaïne, administrée ultérieurement à ces sujets, puisque l'on sait, d'autre part, l'influence des modifications de la réserve alcaline sur l'action pharmacodynamique des médicaments.

EXPERIENCE XV

Une chienne très âgée pesant 21 kilos, en état d'obésité très prononcé et présentant une cataracte double très accusée, reçut

4 cgr. de larocaïne par kilo (l'injection fut pratiquée en deux fois à une minute d'intervalle seulement).

Dès la fin de la deuxième injection, l'animal fit quelques contractions des quatre membres et mourut immédiatement.

L'autopsie pratiquée une heure après révéla, outre un état d'adiposité considérable, une dilatation du cœur droit, sans traces de lésions d'endocardite chronique sur les valvules ; tous les autres organes étaient normaux, la rate était grosse et gorgée de sang ; la vessie était distendue par de l'urine.

EXPERIENCE XVI

Un chien âgé de 6 mois environ, du poids de 10 kilos, en mauvais état général, atteint de rachitisme et présentant en outre des symptômes de gastro-entérite et des signes de début d'affection nerveuse — température rectale, 38°7 — reçut dans la veine 4 cgr. 5 de substance anesthésique, par kilo. L'animal mourut au cours de l'injection, la bouche ouverte et les membres en extension.

L'autopsie décela des lésions légères de pleurésie chronique localisée et de broncho-pneumonie chronique ; le cœur était sain.

EXPERIENCE XVII

Un chien de 7 mois, pesant 8 kgr. 500 (ayant déjà reçu en injection sous-cutanée, dans les huit jours qui ont précédé, et à deux reprises, 5 cgr. d'une solution à 2 %, par kilo), reçut 4 cgr. par kilo de la même solution dans la saphène droite.

Au cours de l'injection, on nota de la mydriase, de l'exophtalmie, un raidissement des membres, avec opisthotonos, enfin quelques mouvements de mastication et la mort survint.

A l'autopsie, pratiquée aussitôt après, on a trouvé des organes dépourvus de toute lésion macroscopiquement décelable. La vessie est pleine d'urine.

Nous avons remarqué que le cœur présenta longtemps, même après son extraction de la cage thoracique, son isolement complet du corps et dépouillement de son enveloppe péricardique, des contractions très nettes de l'oreillette droite et du ventricule correspondant.

EXPERIENCE XVIII

Un chien de 1 an, pesant 17 kg. 500, en parfait état de santé, reçu en injection dans la saphène 4 cgr. par kilo de solution à 2 %.

19 h. 45 : Avant même la fin de l'injection, il y a raidissement des membres, décubitus latéral complet, puis les mouvements respiratoires deviennent plus rapides, tout en restant amples, le rythme, la fréquence des contractions cardiaques sont augmentés. La température rectale marque 38°7, les membres antérieurs sont contracturés, en extension ; les postérieurs sont également raidis mais repliés, la tête est portée en arrière, en extension forcée ; par la bouche ouverte la salive s'écoule abondamment, on note une insensibilité à la piqure, en quelque point du corps que l'on explore.

La main appliquée sur les membres perçoit de subtiles vibrations résultant de la tonicité musculaire exagérée et produisant cet état de contracture généralisé.

Le réflexe oculo-palpébral est encore positif.

Après cette période de calme apparent, apparaissent quelques contractions cloniques de l'encolure, la tête est rejetée en arrière spasmodiquement, à intervalles assez longs, on observe enfin quelques mouvements de déglutition.

20 h. 05 : L'animal pousse des gémissements et fait de nouveaux mouvements de déglutition, ses yeux sont clos, il pousse des cris brefs très rapprochés. La température rectale atteint alors 38°4.

20 h. 20 : On perçoit des gémissements de plus en plus faibles comme ceux observés dans le sommeil de l'anesthésie

générale. La fréquence des battements cardiaques semble diminuer ; l'insensibilité à la piqure persiste.

20 h. 25 : La contraction musculaire est moins intense, les membres antérieurs peuvent être repliés et ils restent dans cette position. Le sujet est calme ; les yeux sont entr'ouverts, le réflexe palpébral encore persistant ; la bouche est toujours ouverte et on note un léger tremblement de la mâchoire inférieure. La respiration est calme.

20 h. 45 : Des tremblements musculaires généralisés sont manifestes (il semblent plus nets aux temps de l'inspiration). L'animal ouvre les yeux, la sensibilité douloureuse cutanée semble reparaître, le sujet réagissant à une piqure du bout du nez, par une contraction des muscles de la face et un clignement des yeux. L'encolure est toujours rigide ; la température rectale de 37°9.

20 h. 55 : Le sujet redresse brusquement la tête, ouvre les yeux et pousse des grognements, en même temps qu'il effectue des mouvements convulsifs des mâchoires et de la tête.

21 h. 05 : Ces mouvements de la tête et de mastication sont presque continuels, suspendus par des périodes de repos très courtes. La sensibilité à la douleur semble assez vive au niveau de la conque auriculaire. Le réflexe cornéen, qui n'a jamais été vraiment aboli, est très positif, la pupille est en mydriase, le sujet semble ne pas voir, il y a amaurose.

21 h. 35 : Les mouvements de la tête persistent.

21 h. 40 : A notre appel, le sujet détourne la tête avec mouvements des oreilles et des yeux, ce qui marque un réveil de la conscience.

21 h. 55 : L'animal se lève et marche, mais il présente de l'ataxie (projection des membres antérieurs).

22 h. 10 : Le sujet est attentif aux bruits, à l'appel, mais il ne semble pas capable de voir (peut-être y a-t-il difficulté ou impossibilité d'accommodation, soit par suite de l'abolition des réflexes iriens, soit par suite d'imprégnation des centres cérébraux de la vision).

22 h. 40 : Le sujet reste debout, immobile, ne réagissant pas aux piqûres, sauf au niveau de la région lombaire où celles-ci déterminent l'affaissement. La sensibilité douloureuse est donc assez vague. La cécité semble avoir disparu, car l'animal suit des yeux les mouvements effectués à distance.

23 h. 10 : L'observation est abandonnée.

Le lendemain, l'animal est complètement rétabli ; il mange de bon appétit et demeure très gai.

Au cours de cette intoxication on a donc assisté à une période de calme relatif qui dura environ une heure, puis à une phase d'excitation (mouvements des mâchoires et de la tête, cris), de même durée, enfin une phase de calme (le sujet s'étant relevé), accompagnant le retour à l'état normal. La température, en l'espace d'une heure, fit une chute de $0^{\circ},8$, mais ici, c'est vraisemblablement la période de collapsus, de calme relatif, qui est en cause.

EXPERIENCE XIX

Un chien de 5 ans, du poids de 9 kilos, en assez bon état de santé et d'embonpoint (offrant à la face interne de chacune des cuisses une plaie consécutive à une vivisection antérieure pratiquée dans le but de mettre à nu les artères et veines fémorales, et ayant subi de ce fait, environ une heure auparavant, une hémorragie plus ou moins abondante), reçut la solution anesthésique à 2 % dans la veine fémorale, à la dose de 3 cgr. par kilo.

Des contractions toniques et cloniques apparurent et l'animal succomba, la pupille en état de mydriase.

On ne saurait évidemment tenir grand compte de cette observation pour conclure à la toxicité de la

dose ; néanmoins il était intéressant au point de vue pratique de chercher à connaître l'effet de cette dose sur un sujet ainsi traumatisé.

EXPERIENCE XX

Chien de 1 an, pesant 17 kilos, en excellent état de santé, mais ayant déjà reçu par voie veineuse, une semaine auparavant, 4 cgr. par kilo d'une solution à 2 %, puis ayant subi dans ce laps de temps un prélèvement d'environ 30 cc. de sang.

L'injection eut lieu dans la veine saphène à la dose de 2 cgr. par kilo.

20 h. 30 : Dès la fin de l'injection, l'animal qui est en décubitus latéral, se raidit ; on observe un opisthotonos marqué, de l'exophtalmie, de la mydriase ; le réflexe oculo-palpébral, par attouchement de la cornée, est très diminué. On note de l'amaurose, de légères myoclonies de la tête, enfin de la salivation. Les quatre membres sont raidis, écartés les uns des autres, comme dans l'intoxication par la strychnine. La température rectale accuse 39°4.

Bientôt apparaissent des mouvements des membres antérieurs (le membre superficiel surtout est animé d'un incessant mouvement en avant), quelques mouvements des mâchoires.

20 h. 40 : Les membres postérieurs sont toujours raidis, repliés en arrière par hyperflexion de l'articulation fémoro-tibio-rotulienne ; la tête est rejetée en arrière et présente des tremblements convulsifs, l'encolure incurvée en opisthotonos très marqué.

Cette phase d'excitation est suspendue pendant quelques secondes, durant lesquelles l'animal redresse la tête et regarde autour de lui, puis brusquement la tête retombe et les tremblements recommencent.

20 h. 45 : Le sujet essaie de se relever, mais fait une chute. Lorsqu'il parvient enfin à se mettre debout, on constate que

le train postérieur est très faible, vacille, soutenant avec peine le poids du corps. Les membres antérieurs présentent des mouvements ataxiques ; une défécation semi-liquide, jaunâtre, a lieu.

20 h. 50 : L'animal se maintient debout, hébété, effectuant des mouvements de déglutition répétés et se déplaçant plus aisément, il semble attentif à l'appel.

21 heures : Vomissement alimentaire et spumeux, blanchâtre, de salive déglutie. Défécation présentant les mêmes caractères que la précédente, mais un peu plus abondante.

21 h. 10 : Le sujet, qui n'a pas encore recouvré sa conscience dans toute son intégrité, reste calme et a une démarche normale ; on le reconduit à sa cage.

Comme on peut le voir par cette observation, la durée de production des phénomènes apparents enregistrés est très inférieure à celle constatée au cours de l'intoxication par une dose double.

EXPERIENCE XXI

Chien très âgé, du poids de 7 kilos, dont l'état général est assez mauvais, atteint d'inflammation du conduit auditif externe, et présentant au niveau de l'anus des tumeurs du volume d'une noix. Température rectale : 39°7.

20 h. 30 : Injection dans la saphène de 1 cgr. 71 par kilo du produit anesthésique (une partie de la solution fut administrée par voie intramusculaire, en raison des difficultés à faire l'injection endoveineuse).

On ne nota pas de modification appréciable dans le comportement de l'animal, si ce n'est, une dizaine de minutes environ après l'injection, un peu de trépignement, un besoin impérieux de marcher.

21 h. 10 : La température rectale s'élève à 40°1.

Au bout de une heure et demie, aucune manifestation quelconque n'est enregistrée.

EXPERIENCES XXII ET XXIII

Deux autres chiens, âgés, l'un de 5 ans et pesant 13 kilos, non à jeun, à température rectale de 37°6 ; l'autre âgé de 11 ans, du poids de 11 kilos, en très mauvais état général, présentant des symptômes de gastro-entérite hémorragique, brigitique avancé (un dosage d'urée sanguine permit d'évaluer le taux d'urée à 3 p. 1000, puis l'autopsie montra des reins décolorés, tubéreux), reçurent, par kilo, des doses légèrement inférieures à 1 centigramme, sans que l'on observa de signes d'intoxication.

EXPERIENCE XXIV

Une chienne de 8 kilos, âgée de 6 mois environ, atteinte de pneumonie, fut préparée en vue d'un enregistrement graphique de la tension artérielle. La vivisection fut pratiquée dans de bonnes conditions, à part une légère hémorragie due à la rupture d'une collatérale de la carotide, reçut 1 cgr. 5 par kilo de la solution à 2 %. Au bout de 5 minutes les convulsions tétaniformes apparurent. On a observé les mêmes modifications de la courbe kymographique qu'avec les solutions à 10 %.

En fin d'expérience, le sujet ayant été sacrifié, on ne trouva à l'autopsie que des lésions d'hépatisation rouge sur un lobe pulmonaire, indiquant des foyers de broncho-pneumonie et de plus quelques points de congestion passive en plusieurs endroits du poumon.

Résultats des expérimentations réalisées avec la solution à 2 % administrée par voie intraveineuse.

La dose de 5 ctg. par kg de larocaïne en solution à 2 %, est mortelle.

Les doses de 4 ctg. par kg sont mortelles dans la

généralité des cas ; dans nos expériences, un seul animal a survécu, après une longue période d'intoxication entrecoupée de phases de collapsus et d'excitation. Sans doute, les cas de mort enregistrés sont fournis par des animaux en mauvais état de santé (chienne très âgée, obèse, chien très jeune, débile, en état de moindre résistance) encore qu'il y ait un cas présenté par un jeune chien de 7 mois, en parfait état, mais malheureusement ayant été soumis à l'action de la drogue introduite par voie sous-cutanée, peu de jours auparavant.

Mais il ne semble pas, toutefois, que de telles considérations doivent incliner à penser ces doses moins nocives et à imaginer des proportions plus grandes de survies.

L'observation, d'ailleurs, du sujet qui a survécu à l'administration de la dose en question, montre assez combien sont alarmants les symptômes auxquels elle donne naissance.

La dose de 3 ctg. par kg doit être considérée également comme dangereuse.

Enfin les doses de 2 ctg. semblent infra-mortelles ; on ne saurait cependant leur concéder une innocuité absolue. Elles donnent lieu à des troubles assez graves, mais relativement peu durables. Aussi, du point de vue pratique, devraient-elles être tenues pour limites à ne pas dépasser.

Les doses inférieures à 1 ctg. par kg paraissent sans effets toxiques.

Le tableau symptomatologique déterminé par l'administration de larocaïne en solution à 2 % rappelle

celui obtenu avec la solution à 10 % administrée dans les mêmes conditions.

On constate à peu près la même évolution des symptômes, la même tendance à l'hypothermie aux doses fortes.

La concentration ne paraît avoir d'influence tout au plus que sur la durée de la période d'intoxication.

Quel que soit le titre de la solution (2 % ou 10 %), la dose mortelle par voie veineuse, dans nos expériences, semble osciller autour de 0 gr. 04 par kg.

En ce qui concerne la cocaïne, l'expérience a prouvé qu'une même dose de cet alcaloïde est plus toxique en solution concentrée qu'en solution étendue, toutes choses égales d'ailleurs.

Reclus, puis Pouchet, Custer ont affirmé que la toxicité augmentait avec la concentration.

D'après Schwartz et Klotz (*C. R. Soc. Biol.*, t. 2, 1929), ce serait la dose absolue et non la concentration qui déterminerait la toxicité de l'alcaloïde.

Enfin nous devons signaler que la larocaïne doit vraisemblablement produire l'insensibilité de la vessie, comme cela a été signalé pour la cocaïne, car aux autopsies nous avons presque toujours constaté la réplétion de cet organe.

B. — Etude de la toxicité par voie sous-cutanée

EMPLOI DE LA SOLUTION A 2 %.

La solution à 10 % faisant défaut, nous n'avons pas craint d'utiliser par la voie hypodermique la solution

à 2 %, administrant ainsi de gros volumes de liquide.

L'introduction de la drogue fut faite par injection hypodermique, au niveau des parois costales. Lorsque la laxité du tissu conjonctif semblait ne pas permettre une bonne réalisation de l'injection, nous l'avons pratiquée en deux places très rapprochées l'une de l'autre.

EXPERIENCE XXV

Un premier chien, âgé de 10 ans environ, pesant 11 kilos, en très bon état d'embonpoint et en parfaite santé, reçut sous la peau du thorax 7 cgr. de larocaïne en solution à 2 % et par kilo.

15 h. 55 : L'animal reste toujours vif, gambade joyeusement et aboie.

16 h. 08 : Défécation jaunâtre semi-fluide. L'animal est calme. Apparition d'un vacillement du train postérieur, puis d'un tremblement au niveau des cuisses qui s'accroît, mais n'empêchent pas le sujet de se déplacer.

16 h. 12 : L'animal a de la difficulté à maintenir son équilibre, il fait une chute. A ce moment on note une mydriase et une exophtalmie marquée, de la salivation, des tremblements de tout le corps, des nausées suivies de vomissement spumeux.

16 h. 15 : Le sujet ayant fait une nouvelle chute, est incapable de se relever, les membres postérieurs ne pouvant soutenir le corps ; il reste en décubitus sterno-latéral. La sensibilité à la piqure persiste.

16 h. 20 : Nouvelles nausées, nouveaux vomissements spumeux. Quelques contractions cloniques des membres postérieurs et du cou.

16 h. 25 : Le sujet tombe sur le côté, décubitus latéral complet, les membres s'étendent, se raidissent et présentent quelques tremblements ; tendance à l'opisthotonos.

On note de l'insensibilité à la piqure des membres, de l'amaurose, mais persistance du réflexe oculo-palpébral, par excitation mécanique de la cornée. La sécrétion lacrymale semble augmentée ; le clignement normal des paupières a toujours lieu.

L'opisthotonos est très prononcé, raidissement et contractions toniques des membres.

16 h. 30 : La bouche est ouverte et de légers mouvements de mastication apparaissent, ils cessent au bout de deux minutes.

L'encolure est en hyperextension et la tête rejetée sur le dos ; tremblements des membres antérieurs.

Les myoclonies très légères de la région cervicale s'accroissent.

16 h. 48 : Myoclonies du muscle releveur commun de l'aile du nez et de la lèvre supérieure et des muscles abaisseurs de la mâchoire.

19 heures : La sensibilité à la piqure est réapparue, il y a résolution musculaire, les membres sont repliés et souples, la vision est vague mais existe.

19 h. 25 : L'animal cherche à s'enfuir à notre approche, il semble attentif aux bruits. On essaie de le mettre debout et de le faire marcher, mais il titube et ne peut garder son équilibre.

19 h. 40 : L'animal redresse la tête et tourne ses regards dans la direction des bruits.

19 h. 45 : Les essais pour le remettre debout sont vains.

20 h. 20 : Remis debout, il ne peut s'y maintenir, perd l'équilibre et tombe, néanmoins se relève spontanément et cherche à se maintenir ainsi en écartant les membres. Mais des mouvements de balancement d'arrière en avant l'agitent et il tombe en avant à plusieurs reprises.

De 20 h. 30 à 20 h. 50 : L'animal reste immobile dans l'attitude décrite, il semble manifester de la crainte à notre approche car il cherche à fuir, mais il perd l'équilibre (cette frayeur est probablement due à une visibilité défectueuse).

21 h. : Amélioration de la station debout.

22 h. : Le sujet marche assez bien, vient à notre appel.

23 h. : Retour à l'état normal ; miction.

L'animal est sacrifié au moyen d'une injection intracardiacque de chloroforme.

L'autopsie pratiquée le lendemain donne les résultats suivants :

Etat d'adiposité marqué, le cœur ne présente pas de lésion d'endocardite (la coloration rouge brique jaunâtre et la consistance ligneuse observées sont dues à la macération chloroformique, comme nous avons pu nous en rendre compte par la suite) ; le ventricule gauche a ses parois hypertrophiées. Les poumons sont normaux. Le rein est atteint de néphrite chronique et présente les granulations compensatrices de Bright. La vessie contient un peu d'urine, dont l'analyse révèle la grande richesse en albumine.

EXPERIENCE XXVI

Chien loup, de 6 ans, pesant 3 kgr. 500, reçut 6 cgr. de larocaïne par kilo, en solution à 2 %, par voie sous-cutanée, en deux places assez rapprochées.

18 h. 57 : Dès l'injection, le sujet se secoue, comme s'il éprouvait une gêne au niveau du point d'injection. Miction.

19 h. 05 : Titubation, faiblesse du train postérieur ; très vite la faiblesse se généralise et la démarche devient rampante et ataxique. Des nausées apparaissent suivies d'efforts de vomissement aboutissant au rejet peu abondant de matières blanc jaunâtre. Les membres postérieurs traînent sur le sol, paralysés. Il semble qu'il y ait hyperexcitabilité aux bruits.

19 h. 10 : Exophtalmie nette. Myoclonies de la région cervicale. Le réflexe oculo-palpébral est atténué, mais la vision est encore intacte. L'animal tombe en décubitus latéral complet, des contractions toniques peu marquées mais intéressant tout le corps apparaissent ; opisthotonos ; raidissement extrême des membres.

19 h. 15 : Agitation des membres antérieurs, surtout le superficiel. L'amaurose est survenue, le réflexe cornéen presque aboli ; bientôt apparaissent des contractions spasmodiques des mâchoires interrompues par de très courtes périodes d'accalmie avec amples mouvements respiratoires. Le sujet pousse des gémissements.

19 h. 20 : Les oreilles se dressent, l'opisthotonos est très marqué, les membres postérieurs qui sont en extension sont portés convulsivement en avant, venant parfois frapper le sternum. Analgésie à la piqure ; bouche entr'ouverte, salivation.

19 h. 25 : Recrudescence des symptômes enregistrés. Mouvements violents de mastication. Opisthotonos. Expiration profonde et plaintive, puis phase de sédation de courte durée pendant laquelle les membres postérieurs paraissent avoir perdu un peu de leur tonicité. La pupille est revenue à son état normal ; de nouveau, myoclonies du cou.

19 h. 30 : Au moment de chaque expiration, l'animal ouvre brusquement la bouche et présente des contractions des membres et de tout le corps.

19 h. 35 : Retour au calme ; les membres postérieurs sont raidis, les postérieurs repliés, mais en légère résolution ; la salivation persiste. Insensibilité totale à la piqure. Respiration normale, apparence du sommeil.

19 h. 40 : Les yeux sont mi-clos, pupille normale, pas d'exophtalmie.

19 h. 45 : La température rectale atteint $38^{\circ}7$; 155 pulsations à la minute ; 12 respirations environ.

20 heures : Température, $38^{\circ}5$.

20 h. 05 : Température, $38^{\circ}3$.

20 h. 15 : Température, $37^{\circ}8$. Quelques gémissements comme dans le sommeil anesthésique, suivis de mouvements convulsifs de la tête ; la bouche reste ouverte.

20 h. 20 : Température rectale, $37^{\circ}8$.

20 h. 35 : Les myoclonies cervicales sont plus accentuées et ébranlent tout le corps, la tête se redresse de façon spasmo-

dique sur le côté et retombe, heurtant violemment le sol. Si l'on maintient relevé le train antérieur de l'animal, on constate que la tête est animée de mouvements intenses d'un côté à l'autre.

20 h. 55 : Température rectale : 37°9.

L'observation n'a pu, malheureusement, être recueillie complètement.

Le lendemain, le sujet était revenu à son état normal.

EXPERIENCE XXVII

Ce même animal est de nouveau utilisé trois jours après. Pendant ce court intervalle, il prenait très peu de nourriture, refusant souvent sa ration, aussi enregistre-t-on une perte de poids relativement considérable (2 kilos). On lui administra la même dose que précédemment : 6 cgr. par kilo, de solution à 2 %, et dans les mêmes conditions.

20 heures : Injection sous-cutanée.

20 h. 10 : L'animal manifeste une soif vive, il boit avidement l'eau qu'on lui présente, mais la vomit aussitôt.

20 h. 20 : La démarche est titubante, les membres postérieurs sont légèrement fléchis. Nouveau vomissement liquide et spumeux blanchâtre. Parésie du train postérieur. Nausées ; plusieurs mictions consécutives.

20 h. 25 : Le sujet immobile présente un balancement du corps tout entier. Lorsqu'il se déplace, il traîne ses membres postérieurs qui sont raidis, en extension.

Nouvelles nausées, nouveau vomissement. Bientôt commencent des mouvements convulsifs de la tête qui est portée de droite et de gauche, tandis que le sujet reste assis sur son séant, le corps animé d'un léger balancement.

20 h. 30 : Les membres antérieurs se fléchissent, l'animal tombe en décubitus sterno-abdominal. Il semble voir mal les objets ; le réflexe oculo-palpébral par attouchement de la cornée a toujours lieu mais la sensibilité à la piqure a disparu.

20 h. 35 : L'animal bascule progressivement sur le côté, les quatre membres raidis, postérieurs écartés. L'exophtalmie apparaît, le réflexe cornéen est émoussé, la respiration est légèrement accélérée.

20 h. 45 : Agitation des membres. Mouvements convulsifs de la tête entraînant des secousses de tout le corps.

20 h. 55 : Apparition de violents mouvements spasmodiques de mastication. Oreilles dressées. Membres en extension extrême. Quelques plaintes.

21 h. 05 : La tête est portée convulsivement sur la poitrine. La température rectale est de 38°5. Les membres antérieurs sont par instants projetés en avant. Les plaintes continuent.

21 h. 10 : Les mouvements de mastication sont atténués et moins fréquents, mais le sujet pousse des cris.

21 h. 20 : Calme relatif.

21 h. 50 : Les mouvements des mâchoires redeviennent plus intenses et s'accompagnent des myoclonies de l'encolure.

22 h. 20 : On observe une diminution d'intensité des symptômes, du larmolement.

22 h. 35 : La sensibilité à la piqure, dont la réapparition est assez nette aux antérieurs, est encore obtenue dans les autres parties du corps.

22 h. 50 : Un début de résolution commence à se produire, l'opisthotonos a disparu, les oreilles restent toujours dressées.

23 h. 05 : Les membres sont repliés et animés de temps à autre de quelques mouvements, parfois l'animal fait des mouvements de natation.

23 h. 20 : Mouvements de déglutition. Larmolement. Quelques secousses convulsives de la tête et des mâchoires.

23 h. 35 : Température rectale : 39°2.

23 h. 50 : L'animal lèche sans cesse le sol et ses membres antérieurs, le regard est fixe.

23 h. 55 : Il essaie de redresser la tête, mais avec peine, par suite des mouvements involontaires des membres et de la tête.

24 heures : Encore quelques mouvements convulsifs de mastication.

L'observation est abandonnée.

Nous avons tenu à exposer, dans le détail, ces deux observations, car il nous a paru intéressant de voir de près comment allait se comporter un sujet qui avait été soumis quelques jours auparavant à l'action d'une dose pourtant équivalente d'anesthésique. D'autre part, le tableau symptomatologique était vraiment trop riche pour que nous l'eussions passé sous silence, chaque minute apportant un phénomène nouveau.

EXPERIENCE XXVIII

Chien âgé de 7 mois, du poids de 9 kilos, en excellent état de santé, très gai, reçoit 5 centigr. par kilo de la solution à 2 %, sous la peau du thorax.

19 h. 30 : Injection. Pas d'effets immédiats.

19 h. 40 : Début de parésie du train postérieur.

19 h. 45 : Vomissement alimentaire sans nausées manifestées extérieurement.

19 h. 50 : L'animal ne répond plus à notre appel, il trotte, titubant, vacillant du train postérieur. La pupille est en état de mydriase. Apparition des mouvements involontaires de la tête, des membres antérieurs qui sont projetés en avant. Diminution de la sensibilité à la piqure.

20 heures : Chutes fréquentes. Le sujet, enfin, tombe à la renverse sur le dos, en tentant d'escalader une marche, et se relève très difficilement. La marche avec titubations continue, accompagnée de chutes sur le côté. Amaurose très nette, mais persistance du réflexe cornéen. Chute et impossibilité du relever.

20 h. 05 : Décubitus latéral complet, le sujet bat l'air de ses membres, on entend ses dents qui s'entrechoquent, les yeux sont hagards ; par instants on perçoit de petits cris sourds. Température rectale : 39°8.

20 h. 35 : L'animal se redresse, se relève, fait quelques pas incertains du fait de l'ataxie et de la parésie de l'arrière-train.

20 h. 40 : Amélioration marquée de la marche, léger vacillement du train postérieur. Température rectale, 39°5. Quelques mouvements convulsifs de la tête.

21 h. 10 : Démarche revenue normale, légère inattention à l'appel.

L'observation est abandonnée.

EXPERIENCE XXIX

Le même sujet est utilisé de nouveau deux jours après. Il paraît moins joyeux depuis cette époque. On lui administre toujours par voie sous-cutanée, une dose légèrement inférieure à 5 centigr. par kilo.

19 heures : Injection au niveau du thorax.

19 h. 30 : Ataxie locomotrice des membres postérieurs.

19 h. 45 : Moins d'assurance dans la démarche, les postérieurs commençant à se raidir.

20 heures : Quelques mouvements de déglutition.

20 h. 07 : Mouvements convulsifs de la tête. Une salive blanchâtre s'échappe en filet des commissures des lèvres. La démarche semble améliorée.

20 h. 55 : Hyperexcitation ; besoin impérieux de marcher.

Le lendemain, le sujet est très gai.

EXPERIENCE XXX

Un chien barbet de 1 an, environ, en bon état général, très vif, pesant 9 kgr. 500, reçut 3 centigr. par kilo de la solution à 2 %, sous la peau du thorax.

20 h. 40 : Dès l'injection, le sujet reste assis, mais montre un peu de nervosité. On le sollicite à marcher, il présente un peu de faiblesse de l'arrière-train. Il se passe la langue sur les lèvres et les narines et fait de fréquents mouvements de dé-

glutition. Vacillement du train postérieur et légère ataxie. Mouvements incessants de la tête à droite et à gauche. Attitude du sphinx.

20 h. 45 : Faiblesse de plus en plus accusée du train postérieur. L'animal ne cesse de se lécher, persistance de l'agitation de la tête.

20 h. 50 : Vomissements spumeux de matières blanchâtres.

21 heures : Démarche rampante. Train postérieur vacillant.

21 h. 22 : Mouvements saccadés de la tête. La sensibilité aux piqures persiste dans toutes les régions du corps.

21 h. 45 : Le sujet se tient debout, ne présentant que de l'agitation de la tête ; seule, la démarche du train postérieur est trébuchante. Il semble que le sujet éprouve de la crainte à notre approche, car il veut fuir. Salivation toujours marquée.

22 h. 45 : Démarche normale. Retour à l'état initial. Le chien est ramené à sa cage.

EXPERIENCE XXXI

Ce même animal reçoit le lendemain 2 centigr. par kilo de la solution, sous la peau du thorax.

20 h. 30 : Injection.

20 h. 45 : Le sujet est assis, dans l'attitude du sphinx, présente quelques mouvements involontaires de la tête qui est portée de côté et d'autre et se lèche les lèvres et le nez.

20 h. 50 : Démarche normale avec seulement un très léger vacillement du train postérieur ; un peu d'inattention à l'appel.

20 h. 55 : Le vacillement du train postérieur est plus marqué, le chien fait des mouvements incessants de déglutition et de léchage. Il semblerait que ces mouvements soient provoqués par une hypersécrétion salivaire, nasale et lacrymale.

21 h. 03 : Vomissements de matières alimentaires avec spumosités blanchâtres.

22 heures : Retour à l'état normal.

Le sujet n'a présenté durant toute l'observation aucun des

signes alarmants de l'intoxication ; tout au plus une légère excitation révélée par les mouvements involontaires et saccadés de la tête portée à droite et à gauche, une hypersécrétion salivaire, nasale et lacrymale marquée.

Résultats des expérimentations réalisées avec la solution à 2 % administrée par voie hypodermique

Nous pouvons conclure que les doses de 7 ctg., 6 ctg. et 5 ctg. par kg, injectées dans le tissu conjonctif sous-cutané sont toxiques et génératrices de troubles alarmants, mais ne provoquant pas, toutefois, la mort.

Au-dessous de 5 ctg. par kg, on n'observe qu'une légère excitation, néanmoins on ne doit pas conclure à une innocuité absolue de ces doses.

(Avec 2 ctg. par kg, on observe encore des vomissements.)

Pratiquement, on pourrait considérer la dose de 0 gr. 02 par kg (solution à 10 %) administrée par voie hypodermique comme dose toxique minima, c'est-à-dire pour laquelle on observe quelques troubles apparents, mais au-dessous de laquelle on ne note rien.

Des expériences réalisées sur des animaux soumis à l'action répétée à bref intervalle de la larocaïne, il semble résulter que les troubles apparaissent après un temps légèrement plus long, après la deuxième injection, que celle-ci ait été faite avec une dose égale ou inférieure à la précédente.

Effets éloignés. — Les animaux qui ont été soumis à l'action toxique de la larocaïne ont, dans la plupart des cas qui nous ont été donnés d'observer, présenté

par la suite un état général amoindri. En effet, si les sujets étaient observés quelque temps après leur intoxication, on pouvait noter un changement d'habitus, une perte de l'appétit et une diminution pondérale consécutive.

Comparaison des actions de la solution à 2 % par voie veineuse et par voie hypodermique

On a pu se demander si la mort dépendait seulement de la dose ou si elle était en relation avec la voie d'introduction.

Nos observations nous permettent de répondre que, comme il fallait s'y attendre, la voie veineuse est plus active que la voie sous-cutanée.

Il nous a été donné, en effet, de constater qu'un sujet jeune et en bonne santé, ayant survécu à des doses de 6 ctg. par kg, introduites par voie hypodermique, deux fois de suite, à deux jours d'intervalle, succomba à une injection intraveineuse de 4 ctg. par kg. administrée deux jours après. Sans doute, pourrait-on imaginer qu'il y a eu une sorte de sensibilisation de l'organisme du sujet au médicament et expliquer ainsi la mort ; mais on a pu se rendre compte que, d'une façon générale, le produit étudié présentait une action toxique plus facilement mortelle par voie veineuse.

A concentration égale — encore que nous ayons vu précédemment que la question du titre des solutions ne semblait pas jouer un rôle dans la toxicité du produit — la dose létale de larocaïne, par kg., et admi-

nistrée par voie veineuse, peut être doublée sans produire la mort, si on l'injecte sous la peau.

Facteurs faisant varier la toxicité. — Il semble que l'état de maladie, surtout les cardiopathies chez les sujets âgés, de débilité de l'organisme, chez les sujets jeunes, favorise l'action toxique du médicament, enfin que certains états humoraux jouent sans doute un rôle dans l'intoxication. Aussi, faut-il faire entrer en ligne de compte, en toxicologie, les susceptibilités individuelles, encore inexpliquées, dont on constate l'importance partout en biologie.

Toxicité. — Le tableau suivant résume nos conclusions. Les doses toxiques y sont données en grammes par kilog. d'animal) :

	Solution 2 %		Solution 10 %
	Voie veineuse	Voie hypodermique	Voie veineuse
dose toxique mortelle =	0 gr 03 - 0 gr 04	(> 0 gr 07)	0 gr 04
dose toxique minima =	0 gr 01	0 gr 02	0 gr 01

Nous n'avons pas, malheureusement, déterminé la dose léthale de la larocaïne en solution à 2 %, par voie hypodermique, elle est, en tout cas, supérieure à 0 gr. 07 par kilog.

RÉSUMÉ DE L'ACTION PHYSIOLOGIQUE DE LA LAROCAÏNE

(Tableau symptomatologique de l'intoxication)

Lorsqu'on injecte la solution de larocaïne par voie hypodermique et à dose suffisamment élevée, on observe, après absorption et dissémination dans l'organisme par l'intermédiaire de la circulation, des modifications fonctionnelles d'intensité variable suivant la quantité de substance qui a été introduite.

Par voie veineuse, directement, l'action est plus rapidement obtenue (sur le chien, l'injection intraveineuse d'une dose de 0 gr. 03 à 0 gr. 04 par kg. est mortelle).

Le chien qui a reçu une dose suffisamment forte de larocaïne par voie sous-cutanée ou intraveineuse, présente une grande agitation avec un état d'analgésie plus ou moins marqué à la périphérie.

Par voie hypodermique, les doses fortes produisent du vacillement du train postérieur, des tremblements musculaires plus ou moins généralisés. On note de la mydriase, de l'exophtalmie, des nausées suivies de vomissements, puis le sujet tombe en décubitus latéral complet et apparaissent des accès convulsifs, des contractions toniques et cloniques, des spasmes, de l'opisthotonos, des mouvements de mastication violents ; le chien offre l'aspect d'un sujet sous l'influence de l'intoxication par la strychnine, ou en proie à une violente crise d'épilepsie. Il semble ne pas voir, sa conscience est abolie. On note parfois, si la dose est plus faible, semble-t-il, ou si l'absorption est moins rapide, du piétinement, de l'inquiétude, une impulsion

motrice irrésistible, des mouvements violents et continuels durant des heures ; le sujet marche en tous sens. effaré, tantôt tournant en un mouvement de manège, tantôt trottant droit devant lui.

Au cours de la phase d'intoxication, les sécrétions semblent augmentées, on note du ptyalisme, une hypersécrétion nasale et lacrymale.

Aux doses plus faibles, on n'observe que de la parésie du train postérieur, se traduisant par de la gêne dans la démarche, parfois de l'hyperesthésie, hyperexcitabilité réflexe, des mouvements incessants de déglutition et de léchage des lèvres et du nez. Le retour à l'état normal apparaît plus rapidement.

Après la crise, si l'animal ne succombe pas à l'empoisonnement, on observe une certaine maladresse dans les mouvements, de la titubation, de l'ataxie, le sujet reste hébété pendant un certain temps.

Action de la larocaïne sur le système nerveux. —

Tous les symptômes présentés par les animaux au cours de leur intoxication permettent de ranger la larocaïne dans les médicaments à électivité sur le système nerveux central et de concevoir le processus de l'imprégnation des centres nerveux.

Les hallucinations, l'abolition de la conscience, la disparition du réflexe oculo-palpébral démontrent l'action du médicament sur les hémisphères cérébraux.

L'amaurose, une atteinte des tubercules quadrijumeaux, les troubles de l'équilibration, les mouvements de manège observés dans un cas, l'opisthotonos, les

phénomènes cataleptiques dénotent l'action sur les centres cérébelleux.

Les mouvements de mastication révèlent une origine protubérancielle.

Les vomissements et les mouvements de déglutition prouvent l'excitation bulbaire.

Enfin les contractions convulsives des membres, leur raidissement, l'incoordination des mouvements, l'ataxie, la disparition de la sensibilité à la piqure démontrent assez une action sur les centres médullaires.

La dissociation des sensibilités tactile et douloureuse remarquée dans un cas et dont nous avons scrupuleusement recueilli l'observation, prouverait peut-être une électivité plus marquée de la larocaïne pour les voies de la sensibilité douloureuse (faisceau latéral profond et substance grise médullaire) que pour les cordons postérieurs (faisceau de Goll et de Burdach) d'où la persistance seule de la sensibilité tactile, comme dans la syringomyélie.

Action de la larocaïne sur la température

Il semble que les doses élevées (4 ctg. 76 sol. à 10 % — 4 ctg. sol. 2 %), administrées par voie veineuse, abaissent la température. En effet, lorsque le sujet est en décubitus latéral complet, en pleine phase de collapsus, et alors même que tous ses muscles sont en état d'hypertonie, de contracture et que l'on observe par instants des convulsions intenses, on constate une hypothermie marquée (chute de 38°,5 à 36°,3 en l'espace de 2 heures — chute de 38°,7 à 37°,9 en l'espace de 1 heure).

Les doses plus faibles (< 4 ctg.) ne semblent pas avoir d'action, les cas d'hyperthermie constatés devant être rapportés à l'état d'agitation des sujets..

Néanmoins, on ne saurait tirer une conclusion ferme de ces quelques rares observations.

Action de la larocaïne sur la circulation

L'injection intraveineuse de larocaïne a toujours été suivie d'une chute marquée de la pression carotidienne, fugace, avec les doses faibles, plus intense et plus prolongée avec les doses plus fortes.

Dans nos expériences, la chute oscille entre 6 et 12 centimètres de mercure.

Quel en est le mécanisme ? Comme sur nos tracés, le cœur, non seulement n'est pas ralenti, mais au contraire accéléré sous l'action du médicament, nous croyons légitime d'attribuer l'hypotension à une vaso-dilatation intense, mais peu durable.

Une telle action constitue pour la larocaïne un avantage sur la cocaïne, dont le pouvoir vaso-constricteur a pu être la cause d'accidents graves.

Etude pharmacodynamique de la larocaïne par la voie rachidienne

Nous avons tenu à exposer les résultats obtenus par l'administration de la substance anesthésique par la voie rachidienne.

Bien que n'ayant fait qu'ébaucher cette étude en commençant par l'emploi de doses faibles, nous donnons ici deux observations, au moins pour montrer le

pouvoir anesthésique de la larocaïne sur la moelle spinale.

Dans les deux cas, nous avons utilisé le même animal à sept jours d'intervalle, une chienne âgée de 6 mois environ, du poids de 8 kgs.

L'injection fut pratiquée dans les espaces sous-arachnoïdiens, suivant une des techniques en usage, c'est-à-dire au niveau de l'articulation lombo-sacrée.

EXPERIENCE XXXII

11 h. 25 : Injection de 2 centigr. du médicament en solution à 2 % (du commerce), soit 0 cgr. 25 par kilo (0 gr. 0025).

11 h. 28 : Gêne légère au niveau du train postérieur.

11 h. 34 : Gêne plus accentuée.

11 h. 37 : Gêne très marquée, perte de la sensibilité douloureuse à la piqure des pattes postérieures.

12 h. 30 : Le train postérieur est complètement paralysé. le sujet reste en décubitus sterno-abdominal ; le sphincter anal est relâché, les membres postérieurs sont flasques, la queue traîne sur le sol.

13 h. 25 : L'animal commence à mouvoir sa queue et à marcher lorsqu'on l'appelle, déplaçant avec peine son train postérieur vacillant.

Peu à peu l'amélioration de la marche s'accroît.

13 h. 40 : La démarche est revenue à la normale, le sphincter anal a recouvré sa tonicité normale.

13 h. 55 : Miction.

14 heures : Il ne subsiste aucune trace de la paralysie et de l'anesthésie postérieure.

Durant tout le cours de l'observation, le sujet s'est toujours montré très attentif.

L'anesthésie complète dura environ une heure un quart.

La seconde administration effectuée une semaine plus tard

sur le même animal, fut faite dans les mêmes conditions mais à la dose de 4 centigr., soit 0 cgr. 50 par kilo (0 gr. 005).

EXPERIENCE XXXIII

13 heures : Au moment de l'injection intrarachidienne, le sujet se livre à une miction abondante.

13 h. 03 : L'anesthésie apparaît, l'animal ne peut déplacer son train postérieur qui est paralysé et flasque. Le sphincter anal est relâché.

13 h. 20 : Le sujet fait des efforts considérables pour se déplacer, les pattes postérieures sont traînées, la queue est flasque.

14 heures : Début de contractions des muscles des cuisses, qui vont s'accroissant.

14 h. 30 : Légère amélioration dans la démarche ; l'arrière-train, bien que encore vacillant, permet le déplacement.

14 h. 55 : Retour à l'état normal.

15 h. 10 : Miction.

A aucun moment nous n'avons observé, chez le sujet, de signes dénotant un trouble de la conscience.

L'anesthésie qui s'est montrée de même durée que dans l'expérience précédente, semble être apparue plus rapidement.

La larocaïne semblerait devoir bénéficier de la faveur des chirurgiens pour la pratique de la rachianesthésie, puisque, avec des doses très faibles, on obtient déjà une anesthésie régionale assez satisfaisante et d'une durée relativement longue.

Conclusions

Des expériences que nous avons entreprises, il résulte que :

I. — La larocaïne est plus active administrée par la voie veineuse que par la voie sous-cutanée (deux fois environ).

II. — Les solutions à 10 % ne paraissent pas plus toxiques que les solutions à 2 %, du moins par voie veineuse.

III. — Les doses toxiques mortelles sont voisines de 0 gr. 03-0 gr. 04 par kg. pour les solutions à 2 % administrées par voie veineuse ;

de 0 gr. 04 par kg. pour les solutions à 10 % administrées par voie veineuse.

Elles sont supérieures à 0 gr. 07 par kg. pour les solutions à 2 % administrées par voie hypodermique.

Quant aux doses toxiques minima, c'est-à-dire celles pour lesquelles on enregistre des troubles d'intoxication, mais au-dessous desquelles on n'observe aucun symptôme, elles oscillent autour de :

0 gr. 01 par kg. pour les solutions à 2 % en intra-veineuse ;

0 gr. 02 par kg. pour les solutions à 2 % en hypodermique ;

0 gr. 01 par kg. pour les solutions à 10 % en intraveineuse.

IV. — La larocaïne administrée à dose inframortelle paraît laisser une trace amoindrissante sur les organismes.

V. — Elle a une action à électivité marquée sur le système nerveux central.

VI. — Ce médicament semble donner lieu à une vaso-dilatation intense, mais peu durable.

Vu : *Le Directeur*
de l'Ecole Vétérinaire de Lyon,
D^r V. BALL

Le Professeur
de l'Ecole Vétérinaire,
JUNG.

Vu : *Le Doyen,*
JEAN LEPINE

Le Président de la Thèse,
D^r ARLOING.

Vu et permis d'imprimer

LYON, le 22 Mai 1933.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ.
A. LIRONDELLE.

Bibliographie

- ARLOING (S.). — Sur quelques points de l'action physiologique de la cocaïne. (*C. R. Société de Biologie*, 1885.)
- BACKMAN (E.-L.) et HAKAN RYDIN. — Renforcement expérimental de la toxicité de la cocaïne. (*C. R. Soc. de Biol.*, 1926, t. XCV, p. 1050.)
- Influence de la cocaïne sur l'irritabilité du vague chez les animaux supérieurs. (*C. R. Soc. de Biol.*, XCV, p. 1048.)
- BAGLIONI (S.) et PILOTTI (G.). — Recherches expérimentales relatives au mode d'action de la stovaïne sur les fibres nerveuses. (*Acad. de Médec. de Rome*, 23 avril 1911.)
- BARDIER (E.) et STILLMUNKÈS (H.). — Sensibilisation bulbaire à la cocaïne par le chloroforme. (*C. R. Soc. Biol.*, 1926, p. 118.)
- BAYLAC (J.). — Etude comparée de la toxicité de la cocaïne et de la stovaïne. (*Archives Médicales de Toulouse*, 1906, p. 303.)
- BIANCHI et GIORGIERI. — Experimenti in toruo all'azione locale sulcervello dell' idroclorato di cocaïna e di altri anestetici affini. (*La Riforma Medica.*, 3 nov. 1887.)
- BIGNON. — Des propriétés toxiques de la cocaïne. (*Bul. Thérap.*, 15 août 1886.)
- BILLARD (G.) et FICHOT (L.). — Note sur un certain nombre de résultats obtenus dans les anesthésies locales par l'association de la peptone à la cocaïne et à la novocaïne. (*C. R. Soc. Biol.*, 16 mars 1912, LXXII, p. 433.)

BÜHN (M.). — Über die Anwendung des Larocaïn als oberflächenanästhetikum in der Zahnheilkunde in : *Disser-tation Heidelberg*, 1932. .

CALMELS (G.) et GOSSIN (E.). — De la constitution chimique de la cocaïne. (*C. R. Acad. des Sciences*, 1885, p. 1143.)

CAVALIÉ. — Un nouvel anesthésique local, le « 1322 ». (*In Gazette hebdomadaire des Sciences Médicales de Bor-deaux*, 1931, n° 49, 6 déc., p. 771.)

— L'action d'un nouvel anesthésique local, le « 1322 ». (*Soc. de Stomatologie et Assoc. Odontologique de Bor-deaux et du Sud-Ouest* ; in *Tablettes Odontologiques*, Bordeaux, 1931, n° 217, déc., p. 5, 14, 18, 21, 22.)

CHAPUT. — La stovaïne, anesthésique local.

CHOUPE (H.). — Note à propos du mode d'action de la co-caïne. (*C. R. Soc. Biol.*, 1887, p. 574.)

— Morphinisme et cocaïnisme. (*C. R. Soc. Biol.*, 1889, p. 81.)

DÉJERINE (J.). — Sur un cas d'empoisonnement par injection sous-cutanée de cocaïne, chez un cocaïnomane. (*C. R. Soc. Biol.*, 1887, p. 772.)

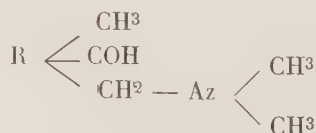
EGGLESTON et MILLER. — Etude sur l'anesthésie locale. (*Ame-rican Veterinary Review*, janv. 1907.)

ETTORE VARVARO. — Contribution à l'étude de l'action de la stovaïne. (*Il Policlinico*, 13 mai 1906, XIII^e année, fasc. 19, p. 609.)

FEINBERG (J.). — Zur Cocainwirkung. (*Berlin. Klin. Woch.*, n° 4, 25 janv, 1886, p. 52.)

FISCHER (Karl). — Recherches toxicologiques sur le chlorhy-drate de cocaïne. (*Monatshefte für Tierheilkunde*, 1903, p. 145.)

FOURNEAU (E.). — Sur quelques amino-alcools à fonction alcoolique tertiaire du type :



- (*C. R. Acad. Sciences*, 21 mars 1904, t. 138, p. 766.)
- FROMHERZ (K.). — Larocaïn, ein neues lokalanästhetikum. (In *Archiv für experimentelle pathologie und pharmakologie*, t. 158, 368, 380, 1930.)
- Journal de Physiologie et de Pathologie Générale.*
(Masson, édit., Paris), 1931, tome XXIX, n° 4, déc.,
p. 948, 955.
- FREUD. — De la cocaïne. (*Cent. f. Klin. Med.*, 1^{er} nov. 1884.)
- GLEYS (E.). — Action anesthésiante locale de l'ouabaïne et de la strophantine. (*C. R. Soc. Biol.*, 1889, p. 617.)
- Action du foie sur la cocaïne. (*C. R. Soc. Biol.*, 1891,
p. 560.)
- GRASSET (J.). — Sur l'action anesthésiante de la cocaïne.
(*Acad. Sciences*, 1^{er} déc. 1884.)
- De l'action physiologique de la cocaïne. (*C. R. Ac.
des Sciences*, 1885, t. 100, p. 364.)
- GREMME (A.). — Larocaïn ein neues lokalanästhetikum in der
Geburtshilfe und gynäkologie. (In *Fortschritte der The-
rapie*, Leipzig, 1931, 7 Jahrgang. Heft. 20.)
- HALL (R.). — Hydrochlorate of cocaïne. (*New-York Med.
Journ.*, 6 déc. 1884.)
- HAZARD (R.). — Les récentes acquisitions en thérapeutique.
(Art. 30, 139, in *Journal de Médecine et de Chirurgie
Pratiques*, Paris, 1931, tome CII, 10 déc. 23^e cahier,
p. 837-839.)
- HEINROTH (O.). — Über die Ergebnisse einer neuen methodik
der Untersuchung des Wirkungsablaufes von anästhe-
sierenden Lösungen an der menschlichen Pulpa. (In
Deutsch. Zahnärztliche Wochenschrift, Berlin, den 5
oktober 1931. Num. 19. 34 Jahrgang.)
- HUCHARD (H.). Quelques faits thérapeutiques sur la stovaïne.
(*Bul. Acad. Méd.*, 12 juillet 1904, p. 117.)
- JAVAL. — Sur les dangers de l'emploi de la cocaïne. (*Bul. Acad.
Med.*, t. XV., 1886, séance 20 avril, p. 531.)
- JARZAB (J.). — Influence du pH sur le pouvoir anesthésique
des préparations de novocaïne (*C. R. Soc. Biol.*, 1930,
t. 2, p. 618.)

- JUNG (L.). — Cours de thérapeutique, 1929-30. (*Ecole Vétérinaire de Lyon.*)
- KAUFMANN. — La cocaïne, ses effets physiologiques et ses applications en médecine vétérinaire. (*Rec. de Médec. Vétérinaire*, 15 fév. 1908, t. LXXXV, n° 3, p. 81, 157, 220.)
- KOCH (J.). — Kurze Mitteilungen über klinische Versuche mit kokaïnersatzmitteln. (In *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, Leipzig, 1931, Nr. 16, Jahrgang 57, S. 678.)
- Klinische Versuche mit kokaïn Ersatzpräparaten Larokaïn Roche ein vollwertiges oberflächenanästhetikum. (In *Archiv für Ohren-Nasen und Kehlkopfheilkunde*, Bd 128, H. 4, Verlag. F. C. W. Vogel, Berlin, 1931.)
- Über kokaïnerzatz präparate und die grenzen ihrer Anwendungsmöglichkeit. (In *Fortschritte der Therapie*, 1932, Jgg. 8, N° 11, S. 338-341.)
- LABORDE (V.). — Note préliminaire sur l'action physiologique de la cocaïne et de ses sels. (*Bul. Soc. de Biologie*, 22 nov. 1884.)
- LABORDE (J.-V.). — De l'action toxique de la cocaïne et de ses dangers dans certaines de ses applications pratiques les plus vulgaires. (*C. R. Soc. Biol*, 1887, p. 560-788.)
- De l'anesthésie locale. (*C. R. Soc. Biol.*, 1888, p. 403.)
- LANGLOIS (P.). et RICHET (Ch.). — Influence de la température organique sur les convulsions de la cocaïne. (*C. R. Acad. des Sciences*, 1888, t. 106, p. 1616.)
- MAIGNON (F.). — Un nouvel anesthésique local : la stovaïne.
- MANQUAT (A.). — *Traité élémentaire de Thérapeutique* (IV).
- MAERKEL. — Zur Cocain. Wirkung und gefahr. (*Berlin. Klin. Woch.*, 8 mars 1886.)
- MERCIER (G.). — Sur l'hypersensibilité du cheval à la cocaïne. (*Journ. de Médec. Vétér. et Zootechnie*. 31 déc. 1913, t. 64.)
- MERCIER (F.) et RÉGNIER (J.). — Cocaïne gauche et pseudo-cocaïne droite : toxicité comparée et destruction diffé-

- rente par l'organisme animal. (*C. R. Acad. des Sciences*, 18 nov. 1929, t. 2, p. 872.)
- MERZ (K.-W.). — Die modernen cocaïnersatzmittel von chemischen und pharmakologischen gesichtspunkten aus. (In *Archiv. der pharmazie und berichte der deutschen pharmazeutische, gesellschaft*, Berlin, 1932.)
- Mosso (Ugolino). — Über die physiol. Wirkung des cocaïns. (*Archiv. f. experim. path. und pharm.*, XXIII, 1887, p. 153.)
- PIQUAND (G.) et DREYFUS (L.). — Recherches sur la toxicité du mélange stova-cocaïne (*C. R. Soc. Biol.*, 1907, p. 411.)
- Recherches sur quelques anesthésiques locaux. (*Journal de Physiologie et de Pathol. Générale*, t. XII, 1910, p. 70-85.)
- PIQUAND (G.). — *L'anesthésie locale*. (Broch. 112 p., Doin, édit., Paris.)
- PORCHER (Ch.) et NICOLAS. — *Cours de Chimie organique et biologique*.
- POUCHET. — Etude pharmacodynamique de la Stovaïne. (*Bull. de l'Acad. de Médecine*, 12 juillet 1904, tome LII, p. 110.)
- RECLUS (P.). — L'analgésie locale par la Stovaïne. (*Bull. Acad. de Médecine*, 5 juillet 1904.)
- Sur la rachianesthésie. (*Bull. Acad. Méd.*, t. LXVI, 18 juillet 1911, p. 70.)
- RÉGNIER (J.). — De la variation du pouvoir anesthésique du chlorhydrate de cocaïne en fonction de la teneur en ions hydrogène. (*C. R. Acad. Sciences*, 4 août 1924, t. 2, p. 354.)
- RICHARD. — Action de la cocaïne sur les invertébrés. (*C. R. Acad. de Sciences*, 1885, t. 100, p. 1.409.)
- RICHAUD et MERCIER (F.). — Sur la dose convulsivante et la dose mortelle (par la voie veineuse), du chlorhydrate de cocaïne chez le chien. (*C. R. Soc. biol.*, LXXXIX, 74, 9 juin 1923.)

- RICHE (V.) et ARROUS (J.). — Novocaïne et Novine. Recherches expérimentales de toxicité. (*C. R. Soc. biol.*, 1915, p. 523.)
- RICHET (Ch.). — *Dictionnaire de physiologie*, tome 1 (1895), tome IV (1900).
- RIFATWACHDANI. — Das Schicksal des Cocaïns und Ekgonins im Organismus. (*Biochem. Zeits*, vol. LIV, p. 83.)
- RIZZOLO (A.), CHAUCHARD (A.) et CHAUCHARD (B.). — Action de la cocaïne sur les centres corticaux — étude quantitative. (*C. R. Soc. biol.*, 1926, t. 2, p. 605.)
- ROIG (A.). — Etude chimique et pharmacodynamique du para-aminobenzoate de N-diéthylleucinol (Panthésine). (*C. R. Soc. biol.*, 3 déc. 1929, t. 2, p. 1.043.)
- SCHILDBACH (O.). — 350 operationen mit dem neuen lokalanästhetikum Larocaïn « Roche », in : « Zentralblatt für chirurgie », 1931, Nr 48. (*Verlag von Johann Ambrosius Barth*, im Leipzig.)
- SALOMON. — Larocaïn zur Oberflächenanästhesie bei der Kinderbehandlung, in « *Deutsche Zahnärztliche Wochenschrift*, 1932, Jgg. 35, n° 14, p. 789.)
- SCHWARTZ (A.) et KLOTZ (A.). — Dans quelle mesure la toxicité de la cocaïne dépend-elle de sa concentration? (*C. R. Soc. biol.*, 1929, t. 2.)
- TATUM (A.-L.) et COLLINS (K.-H.). — Acute cocaïne poisoning and its treatment in the Monkey (*Macacus Rhesus*). (*Arch. intern. Medec.* XXXVIII, sept. 1926, p. 405-409.)
- TIFFENEAU. — La Pharmacologie en 1931. In (*Paris Médical* — Baillière, éditeur, Paris — 1931, n° 25, 20 juin, p. 561-577-579.)
- VELLUZ (L.). — Influence de la concentration moléculaire totale sur la toxicité de quelques solutions alcaloïdiques. (*Presse Médicale*, 6 déc. 1930, et *C. R. Soc. biol.*, Paris, 29 nov. 1930.)
- VERAIN (M.) et CHAUMETTE (J.). — *Le ph en biologie*. Masson, éditeur, Paris, 1930.

- VINCENT (M.). — Influence de l'acide combiné sur le pouvoir anesthésique des sels de paraminobenzoyl diéthylamino-éthanol. (*C. R. Soc. biol.*, t. 2, p. 1.444, nov. 1927.)
- VOCK. — Larocaïn, ein neues Cocaïnersatzmittel in (*Zeitschr. für Laryngologie, Rhinologie, otologie, u. s. w.*, 1931, Bd. 21, H. 5, S. 464-466.)
- Über Larocaïn, in (*Zeitschrift für Laryngologie, Rhinologie, otologie und ihre Grenzgebiete* (Leipzig), 1932, Bd., 22, H. 4.)
- VOLKMANN (Joh.). — Larocaïn in der Chirurgie in (*Zentralblatt für Chirurgie* (Leipzig), 58^e année, 1931, n° 49, p. 3.076-78.
- WIDAL (F.), ABRAMI (P.) et HUTINEL (J.). — Recherches comparatives sur le fonctionnement du foie à la suite de l'anesthésie chirurgicale par le chloroforme, l'éther, le protoxyde d'azote ou la novocaïne. (*C. R. Soc. biol.*, CLXXII, 9 mai 1921, p. 1.146.)
- WEIB (K.-E.). — Larocaïn « Roche » als Anästhetikum in der Augenpraxis in (*Münchener Medizinischen Wochenschrift*, 1931, n° 52, S. 2.198.)
- WEICHERT (H.). — Experimentelle Beiträge zur Wirkung neuer Cocaïnersatzmittel auf die Hornhaut, in (*Dissertation*, Leipzig, 1932.)
- WILKMANN (B.). — Über die Entgiftung einer Lokalanästhetika und Basisnarkotika in (*Schmerzernarkose Anaesthesie*, Heft, 7-8, oktober-nov., 1931.)

TABLE DES MATIÈRES

Avant-propos	7
Introduction	13
Historique	19
De la cocaïne. Etude toxicologique	25
Succédanés de la cocaïne (dérivés et produits de synthèse)	
Etude toxicologique	49
La stovaïne	58
La novocaïne	70
La larocaïne	76
Etude toxicologique de la larocaïne chez le chien.....	87
A. — Etude de la toxicité par voie veineuse.....	87
B. — Etude de la toxicité par voie sous-cutanée..	115
Conclusions	135
Bibliographie	137



BOSC FRÈRES, M. & L. RIOU

°° °° IMPRIMEURS-ÉDITEURS °° °°

°° 42, QUAI GAILLETON, 42 °°

°° °° °° °° LYON °° °° °° °°



